(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2006 年5 月26 日 (26.05.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/054396 A1

(51) 国際特許分類:
C07K 5/065 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/018182

(22) 国際出願日: 2005 年9 月30 日 (30.09.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2004-336698
2004 年11 月19 日 (19.11.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 学校法人慶應義塾 (KEIO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1088345 東京都港区三田２丁目１５番４５号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西山 繁 (NISHIYAMA, Shigeru) [JP/JP]; 〒2238522 神奈川県横浜市港北区日吉３丁目１４番１号 慶應義塾大学理工学部内 Kanagawa (JP). 小畠 りか (OBATA, Rika) [JP/JP]; 〒2238522 神奈川県横浜市港北区日吉３丁目１４番１号 慶應義塾大学理工学部内 Kanagawa (JP). 供田 洋 (TOMODA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒1088641 東京都港区白金５－９－１ 北里大学薬学部内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 一色国際特許業務法人 (ISSHIKI & CO.); 〒1050004 東京都港区新橋２丁目１２番７号 労金新橋ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

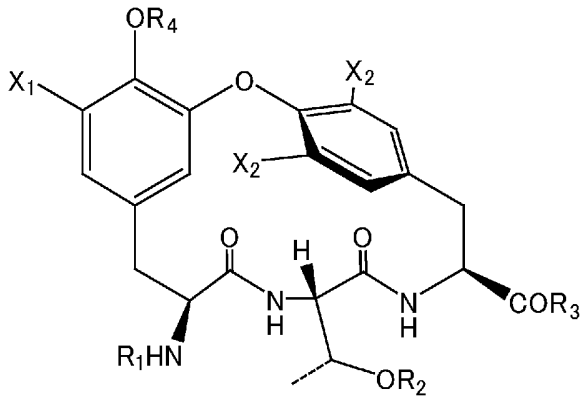
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) **Title:** CYCLIC ISODITYROSINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 環状イソジチロシン誘導体



(I)

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide novel cyclic isodityrosine derivatives having physiological activities. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] Compounds represented by the general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof, which have an imipenem-potentiating effect, a cholesteryl ester formation inhibiting effect, and so on: (I) wherein R_1 is hydrogen, amido, a Boc group, a Cbz group, a Fmoc group, a $BocNH(CH_2)_5CO$- group, a $BocNHCH(CH_2C_6H_5)CO$- group, or straight-chain or branched alkyl; R_2 is benzoyl, benzyl, modified benzyl, or straight-chain or branched alkyl; R_3 is hydrogen, a $-OR_5$ group (wherein R_5 is straight-chain or branched alkyl or an aromatic ring), or amido; R_4 is hydrogen or straight-chain or branched alkyl; and X_1 and X_2 are each independently halogeno.

[続葉有]

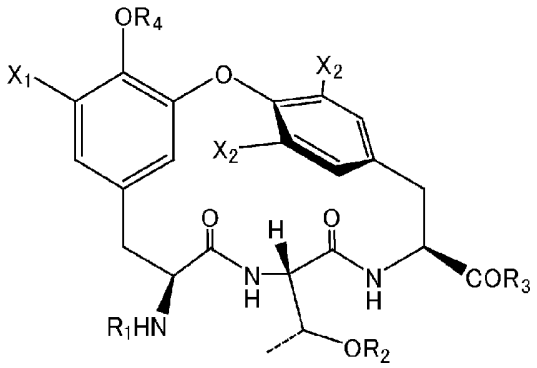
WO 2006/054396 A1

(57) 要約:

【課題】生理学的作用を有する新たな環状イソジチロシン誘導体を提供すること。

【解決手段】下記の一般式(I)

【化1】



(I)

(式(I)中、R_1は水素原子、アミド基、Boc基、Cbz基、Fmoc基、$BocNH(CH_2)_5CO$−基、$BocNHCH(CH_2C_6H_5)CO$−基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_2はベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_3は水素原子、$-OR_5$基(R_5は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_4は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_1及びX_2はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩は、イミペネムの活性を増強する作用、コレステリルエステルの生成を阻害する作用等を有する。

明 細 書

環状イソジチロシン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、環状イソジチロシン誘導体又はその薬理学的に許容される塩、並びに、それらを有効成分として含有する、イミペネム活性増強剤、環状イソジチロシン誘導体活性増強剤、細菌の増殖を阻害する薬剤、コレステロール産生抑制剤、コレステリルエステル生成阻害剤、及び医薬組成物、並びに、それらの誘導体又はその薬理学的に許容される塩を用いた、イミペネムの活性増強方法、環状イソジチロシン誘導体活性増強方法、細菌の増殖を阻害する方法、コレステロール産生抑制方法、及びコレステリルエステル生成阻害方法に関する。

背景技術

[0002] 環状イソジチロシン誘導体のいくつかは生理学的作用を有することが知られている。例えば、バイコマイシンは抗MRSA活性を有し、OF-4949は抗がん作用やアミノペプチダーゼBを阻害する作用を有し、K-13は高血圧アンジオテンシンI変換酵素を阻害する作用を有することが知られている(Glycopeptide Antibiotics; Marcel Dekker, Inc. ; New York, 1994. pp309-409、J. Antibiot. 40 (1987) 450-454、及び特開昭63－203671号公報参照)。環状イソジチロシン誘導体として、それら以外に、ユーリパミドA～Dなどが知られている(Tetrahedron Letters 44 (2003) 7949-7952及びTetrahedron Letters 60 (2004) 5623-5634参照)。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

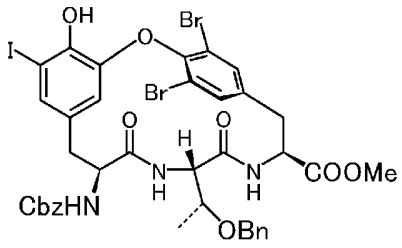
[0003] 本発明は、生理学的作用を有する新たな環状イソジチロシン誘導体又はその薬理学的に許容される塩、並びに、それらを有効成分として含有する薬剤や医薬組成物、及びそれらの使用方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

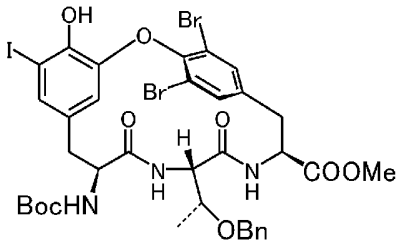
[0004] イミペネムは、抗生物質として作用するが、MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)には効果がないことが知られていた。しかし、本発明者らは、下式(1)～(5)及び下式(9

)～(12)で表される化合物（以下、それぞれを「化合物(1)」、「化合物(2)」、「化合物(3)」、「化合物(4)」、「化合物(5)」、「化合物(9)」、「化合物(10)」、「化合物(11)」、及び「化合物(12)」と称する。）が、イミペネムの抗MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）活性を増強させることを見出した。

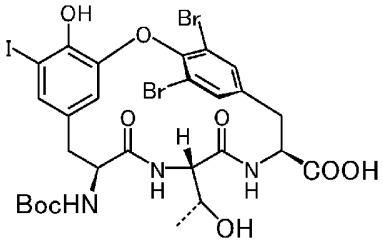
[化1]



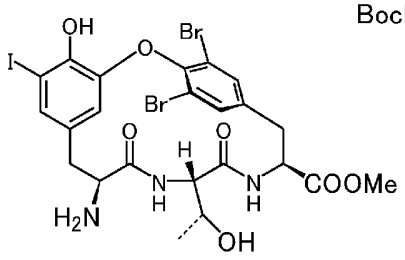
(1)



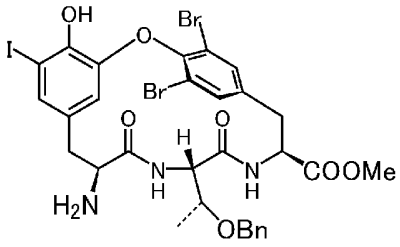
(2)



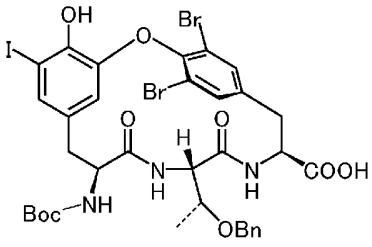
(3)



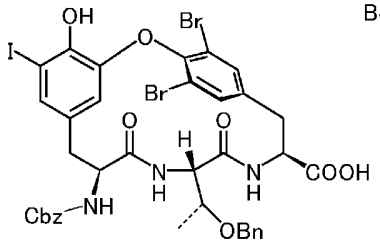
(4)



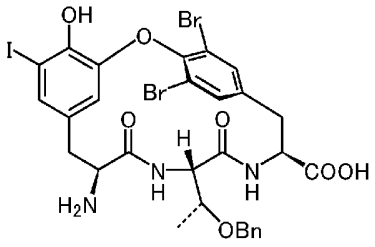
(5)



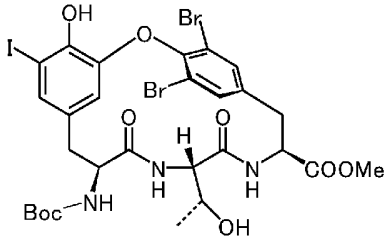
(9)



(10)



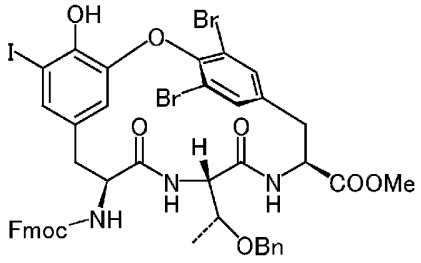
(11)



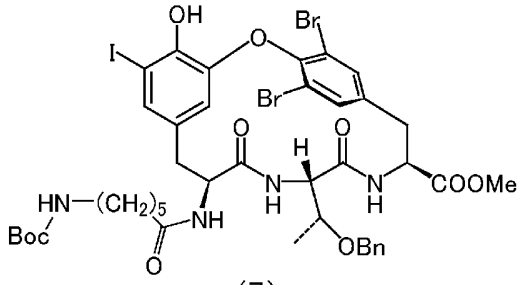
(12)

[0005] これに対して、下式(6)～(8)で表される化合物（以下、それぞれを「化合物(6)」、「化合物(7)」、及び「化合物(8)」と称する。）は、イミペネムの抗MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）活性を増強できないことを見出した。

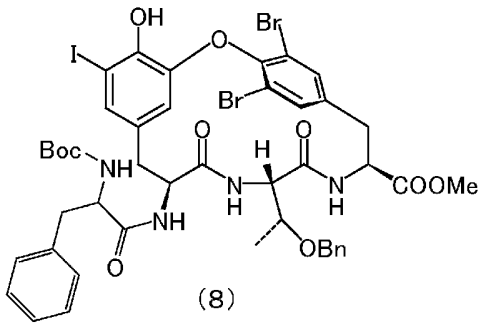
[化2]



(6)



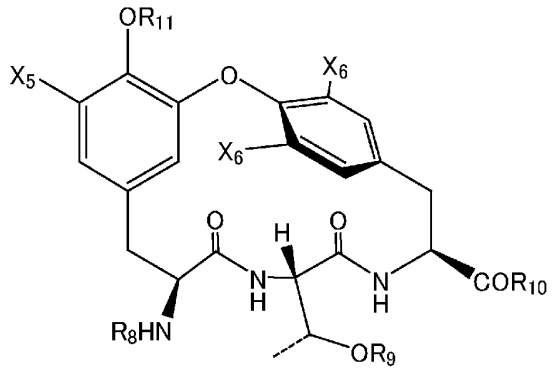
(7)



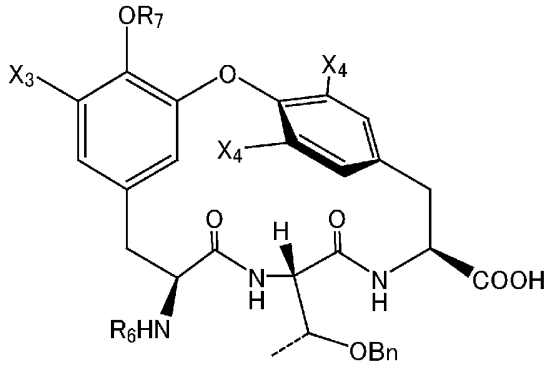
(8)

[0006] これらのことから、下記の一般式(III)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩、あるいは、下記の一般式(II)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩は、イミペネム活性増強作用を有すると考えられる。

[化3]



(III)



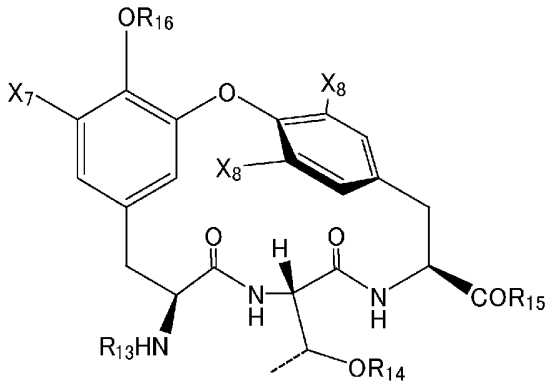
(II)

[0007] なお、式(III)中、R_8は水素原子、アミド基、Boc基、Cbz基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_9は水素原子、ベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{10}は水素原子、$-OR_{12}$基(R_{12}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{11}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_5及びX_6はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。但し、R_9が水素原子であるときはR_8は水素原子又はBoc基である。また、式(II)中、R_6は水素原子、Boc基、または、Cbz基であり、R_7は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_3及びX_4はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。

[0008] さらに、本発明者らは、上述の化合物(3)～(5)及び化合物(9)～(12)はマクロファージにおけるコレステリルエステル合成を阻害する作用を有さないが、上述の化合物(1)、化合物(2)、化合物(6)、化合物(7)、及び化合物(8)はマクロファージにおけるコレステリルエステル合成を阻害する作用を有することを見出した。このことから、下記の一

般式(IV)において、R_{13}がアミド基、Boc基、Cbz基、Fmoc基、$BocNH(CH_2)_5CO$−基、BocNHCH($CH_2C_6H_5$)CO−基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{14}がベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{15}が−OR_{17}基(R_{17}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{16}が水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基である化合物(X_7及びX_8はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。)又はその薬理学的に許容される塩は、マクロファージにおけるコレステリルエステル生成を阻害すること、及びマクロファージにおけるコレステロールの産生を抑制することができると考えられる。

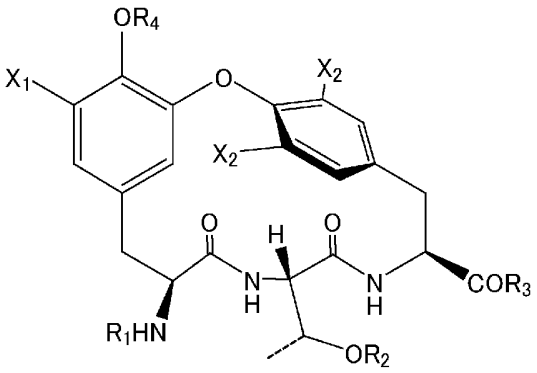
[化4]



(IV)

[0009] 以上のことから、本発明者らは、下記の一般式(I)若しくは上述の一般式(II)で表される新規環状イソジチロシン誘導体、上述の化合物(3)若しくは化合物(4)、又はそれらの薬理学的に許容される塩が、イミペネムの活性を増強する作用、コレステリルエステルの生成を阻害する作用、コレステロールの産生を抑制する作用等の生理学的作用を有することを見出した。

[化5]



(I)

[0010] なお、式(I)中、R_1は水素原子、アミド基、Boc基、Cbz基、Fmoc基、$BocNH(CH_2)_5CO$−基、$BocNHCH(CH_2C_6H_5)CO$−基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_2はベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_3は水素原子、$-OR_5$基(R_5は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_4は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_1及びX_2はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。

[0011] このようにして、本発明者らは本発明を完成するに至った。

[0012] すなわち、本発明に係る化合物又はその薬理学的に許容される塩は、上述の一般式(I)で表されることを特徴とする。なお、式(I)中、R_1は水素原子、アミド基、Boc基、Cbz基、Fmoc基、$BocNH(CH_2)_5CO$−基、$BocNHCH(CH_2C_6H_5)CO$−基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_2はベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_3は水素原子、$-OR_5$基(R_5は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_4は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_1及びX_2はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。

[0013] また、本発明に係る化合物又はその薬理学的に許容される塩は、上述の化合物(1)～(5)のいずれかであることを特徴とする。さらに、本発明に係る化合物又はその薬理学的に許容される塩は、上述の化合物(6)～(8)であることを特徴とする。

[0014] 本発明に係る化合物又はその薬理学的に許容される塩は、上述の一般式(II)で表されることを特徴とする。なお、式(II)中、R_6は水素原子、Boc基、または、Cbz基であり

、R_7は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_3及びX_4はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。また、本発明に係る化合物又はその薬理学的に許容される塩は、上述の化合物(9)～(11)のいずれかであることを特徴とする。

[0015] 本発明に係るイミペネムの活性を増強するイミペネム活性増強剤は、上述の一般式(III)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する。なお、式(III)中、R_8は水素原子、アミド基、Boc基、Cbz基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_9は水素原子、ベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{10}は水素原子、$-OR_{12}$基(R_{12}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{11}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_5及びX_6はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。但し、R_9が水素原子であるときはR_8は水素原子又はBoc基である。

[0016] また、本発明に係るイミペネム活性増強剤は、上述の化合物(1)～(5)及び(12)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する。

[0017] さらに、本発明に係るイミペネム活性増強剤は、上述の一般式(II)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する。なお、式(II)中、R_6は水素原子、Boc基、または、Cbz基であり、R_7は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_3及びX_4はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。

[0018] また、本発明に係るイミペネム活性増強剤は、上述の化合物(9)～(11)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する。

[0019] 前記イミペネムの活性は、例えば、細菌に対する抗菌活性などである。前記細菌としては、例えば、MRSA、グラム陰性菌、グラム陽性菌などである。

[0020] 本発明に係るコレステロール産生抑制剤は、上述の一般式(IV)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する。なお、式(IV)中、R_{13}はアミド基、Boc基、Cbz基、Fmoc基、$BocNH(CH_2)_5CO-$基、$BocNHCH(CH_2C_6H_5)CO-$基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{14}はベンゾイル基、ベン

ジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{15}は-OR_{17}基(R_{17}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{16}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_7及びX_8はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。また、本発明に係るコレステロール産生抑制剤は、上述の化合物(1)若しくは化合物(2)又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する。さらに、本発明に係るコレステロール産生抑制剤は、上述の化合物(6)～(8)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する。

[0021] 本発明に係るコレステリルエステル生成阻害剤は、上述の一般式(IV)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する。なお、式(IV)中、R_{13}はアミド基、Boc基、Cbz基、Fmoc基、$BocNH(CH_2)_5CO$-基、$BocNHCH(CH_2C_6H_5)CO$-基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{14}はベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{15}は-OR_{17}基(R_{17}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{16}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_7及びX_8はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。また、本発明に係るコレステリルエステル生成阻害剤は、上述の化合物(1)若しくは化合物(2)又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する。さらに、本発明に係るコレステリルエステル生成阻害剤は、上述の化合物(6)～(8)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する。

[0022] 本発明に係る薬剤は、細菌の増殖を阻害する薬剤であって、上述の一般式(III)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩、及びイミペネムを有効成分として含有する。なお、式(III)中、R_8は水素原子、アミド基、Boc基、Cbz基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_9は水素原子、ベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{10}は水素原子、-OR_{12}基(R_{12}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{11}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_5及びX_6はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていて

もよい。但し、R_9が水素原子であるときはR_8は水素原子又はBoc基である。

[0023] また、本発明に係る薬剤は、細菌の増殖を阻害する薬剤であって、上述の化合物(1)～(5)及び(12)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩、並びにイミペネムを有効成分として含有する。

[0024] さらに、本発明に係る薬剤は、細菌の増殖を阻害する薬剤であって、上述の一般式(II)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩、及びイミペネムを有効成分として含有する。なお、式(II)中、R_6は水素原子、Boc基、または、Cbz基であり、R_7は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_3及びX_4はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。

[0025] また、本発明に係る薬剤は、細菌の増殖を阻害する薬剤であって、上述の化合物(9)～(11)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩、及びイミペネムを有効成分として含有する。

[0026] なお、前記細菌としては、例えば、MRSA、グラム陰性菌、グラム陽性菌などである。

[0027] また、本発明に係る医薬組成物は、細菌の感染または増殖に起因する疾患を改善する医薬組成物であって、上述の一般式(III)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩、及びイミペネムを有効成分として含有する。なお、式(III)中、R_8は水素原子、アミド基、Boc基、Cbz基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_9は水素原子、ベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{10}は水素原子、$-OR_{12}$基(R_{12}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{11}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_5及びX_6はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。但し、R_9が水素原子であるときはR_8は水素原子又はBoc基である。

[0028] また、本発明に係る医薬組成物は、細菌の感染または増殖に起因する疾患を改善する医薬組成物であって、上述の化合物(1)～(5)及び(12)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩、並びにイミペネムを有効成分として含有する。

[0029] さらに、本発明に係る医薬組成物は、細菌の感染または増殖に起因する疾患を改善する医薬組成物であって、上述の一般式(II)で表される化合物又はその薬理学的

に許容される塩、及びイミペネムを有効成分として含有する。なお、式(II)中、R_6は水素原子、Boc基、または、Cbz基であり、R_7は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_3及びX_4はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。

[0030] また、本発明に係る医薬組成物は、細菌の感染または増殖に起因する疾患を改善する医薬組成物であって、上述の化合物(9)～(11)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩、及びイミペネムを有効成分として含有する。

[0031] なお、前記細菌は、例えば、MRSA、グラム陰性菌、グラム陽性菌などである。前記MRSAの感染または増殖に起因する疾患(以下、「MRSA感染症」と称する場合がある。)には、例えば、脳炎、肺炎、敗血症、腹膜炎、腸炎、骨髄炎、胆管炎、皮膚化膿症、褥瘡感染、MRSAが産生する毒素(例えば、エンテロトキシン、TSST-1など)による食中毒、トキシックショック症候群等が含まれる。また、前記グラム陽性菌またはグラム陰性菌の感染または増殖に起因する疾患(以下、「グラム陽性菌またはグラム陰性菌の感染症」と称する場合がある。)には、例えば、中毒症、歯周病、炎症性疾患、血管炎、IV型アレルギー性疾患、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、リッター病、新生児における水疱性インペチゴ、腫瘍、肺炎、関節炎、髄膜炎、各種化膿性疾患、腸炎、髄膜炎、菌血症、眼感染、食中毒、呼吸器感染症、中耳炎、副鼻腔炎、咽頭炎、猩紅熱、急性糸状体腎炎、リウマチ熱、膿痂疹、激症型感染、齲歯、尿路感染症、創感染、胆道感染症、細菌感染によるアトピー性疾患(アトピー性皮膚炎など)の重症化などが含まれる。

[0032] 本発明に係る医薬組成物は、コレステロールの増加に起因する疾患を改善する医薬組成物であって、上述の一般式(IV)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する。なお、式(IV)中、R_{13}はアミド基、Boc基、Cbz基、Fmoc基、$BocNH(CH_2)_5CO$-基、$BocNHCH(CH_2C_6H_5)CO$-基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{14}はベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{15}は$-OR_{17}$基(R_{17}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{16}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_7及びX_8はハロゲ

ン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。

[0033] また、本発明に係る医薬組成物は、コレステロールの増加に起因する疾患を改善する医薬組成物であって、上述の化合物(1)若しくは化合物(2)又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する。さらに、本発明に係る医薬組成物は、コレステロールの増加に起因する疾患を改善する医薬組成物であって、上述の化合物(6)～(8)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する。

[0034] なお、前記コレステロールの増加に起因する疾患は、例えば、動脈硬化、高脂血症、冠動脈疾患などである。

[0035] 本発明に係る医薬組成物は、コレステリルエステルの細胞内蓄積に起因する疾患を改善する医薬組成物であって、上述の一般式(IV)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する。なお、式(IV)中、R_{13}はアミド基、Boc基、Cbz基、Fmoc基、$BocNH(CH_2)_5CO$-基、$BocNHCH(CH_2C_6H_5)CO$-基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{14}はベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{15}は-OR_{17}基(R_{17}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{16}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_7及びX_8はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。

[0036] また、本発明に係る医薬組成物は、コレステリルエステルの細胞内蓄積に起因する疾患を改善する医薬組成物であって、上述の化合物(1)若しくは化合物(2)又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する。さらに、本発明に係る医薬組成物は、コレステリルエステルの細胞内蓄積に起因する疾患を改善する医薬組成物であって、上述の化合物(6)～(8)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する。

[0037] なお、前記コレステリルエステルの細胞内蓄積に起因する疾患は、例えば、wolman病、コレステリルエステル蓄積症などである。

[0038] 本発明に係る環状イソジチロシン誘導体活性増強剤は、上述の一般式(III)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩の活性を増強する薬剤であって、イミペネムを有効成分として含有する。なお、式(III)中、R_8は水素原子、アミド基、Boc基

、Cbz基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_9は水素原子、ベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{10}は水素原子、$-OR_{12}$基(R_{12}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{11}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_5及びX_6はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。但し、R_9が水素原子であるときはR_8は水素原子又はBoc基である。

[0039] また、本発明に係る環状イソジチロシン誘導体活性増強剤は、上述の化合物(1)～(5)及び(12)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩の活性を増強する薬剤であって、イミペネムを有効成分として含有する。

[0040] さらに、本発明に係る環状イソジチロシン誘導体活性増強剤は、上述の一般式(II)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩の活性を増強する薬剤であって、イミペネムを有効成分として含有する。なお、式(II)中、R_6は水素原子、Boc基、または、Cbz基であり、R_7は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_3及びX_4はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。

[0041] また、本発明に係る環状イソジチロシン誘導体活性増強剤は、上述の化合物(9)～(11)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩の活性を増強する薬剤であって、イミペネムを有効成分として含有する。

[0042] なお、前記活性は、例えば、細菌に対する抗菌活性などである。前記細菌としては、例えば、MRSA、グラム陰性菌、グラム陽性菌などである。

[0043] 本発明に係るイミペネムの活性を増強するイミペネム活性増強方法は、前記イミペネムと協同させて、上述の一般式(III)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を作用させることを含む。なお、式(III)中、R_8は水素原子、アミド基、Boc基、Cbz基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_9は水素原子、ベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{10}は水素原子、$-OR_{12}$基(R_{12}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{11}は水素原子、または、直鎖状ある

いは分岐状のアルキル基であり、X_5及びX_6はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。但し、R_9が水素原子であるときはR_8は水素原子又はBoc基である。

[0044] また、本発明に係るイミペネム活性増強方法は、前記イミペネムと協同させて、上述の化合物(1)～(5)及び(12)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩を作用させることを含む。

[0045] さらに、本発明に係るイミペネム活性増強方法は、前記イミペネムと協同させて、上述の一般式(II)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を作用させることを含む。なお、式(II)中、R_6は水素原子、Boc基、または、Cbz基であり、R_7は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_3及びX_4はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。

[0046] また、本発明に係るイミペネム活性増強方法は、前記イミペネムと協同させて、上述の化合物(9)～(11)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩を作用させることを含む。

[0047] なお、前記活性は、例えば、細菌に対する抗菌活性などである。前記細菌は、例えば、MRSA、グラム陰性菌、グラム陽性菌などである。

[0048] 本発明に係る環状イソジチロシン誘導体活性増強方法は、上述の一般式(III)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩の活性を増強する方法であって、上述の一般式(III)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩と協同させて、イミペネムを作用させることを含む。なお、式(III)中、R_8は水素原子、アミド基、Boc基、Cbz基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_9は水素原子、ベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{10}は水素原子、$-OR_{12}$基(R_{12}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{11}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_5及びX_6はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。但し、R_9が水素原子であるときはR_8は水素原子又はBoc基である。

[0049] また、本発明に係る環状イソジチロシン誘導体活性増強方法は、上述の化合物(1)

～(5)及び(12)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩の活性を増強する方法であって、上述の化合物(1)～(5)及び(12)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩と協同させて、イミペネムを作用させることを含む。

[0050] さらに、本発明に係る環状イソジチロシン誘導体活性増強方法は、上述の一般式(II)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩の活性を増強する方法であって、上述の一般式(II)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩と協同させて、イミペネムを作用させることを含む。なお、式(II)中、R_6は水素原子、Boc基、または、Cbz基であり、R_7は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_3及びX_4はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。

[0051] また、本発明に係る環状イソジチロシン誘導体活性増強方法は、上述の化合物(9)～(11)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩の活性を増強する方法であって、上述の化合物(9)～(11)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩と協同させて、イミペネムを作用させることを含む。

[0052] なお、前記活性は、例えば、細菌に対する抗菌活性などである。前記細菌は、例えば、MRSA、グラム陰性菌、グラム陽性菌などである。

[0053] 本発明に係る細菌の増殖阻害方法は、上述の一般式(III)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩、及びイミペネムを協同して作用させることを含む。なお、式(III)中、R_8は水素原子、アミド基、Boc基、Cbz基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_9は水素原子、ベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{10}は水素原子、$-OR_{12}$基(R_{12}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{11}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_5及びX_6はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。但し、R_9が水素原子であるときはR_8は水素原子又はBoc基である。

[0054] また、本発明に係る細菌の増殖阻害方法は、上述の化合物(1)～(5)及び(12)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩、及びイミペネムを協同して作用させることを含む。

[0055] さらに、本発明に係る細菌の増殖阻害方法は、上述の一般式(II)で表される化合物

又はその薬理学的に許容される塩、及びイミペネムを協同して作用させることを含む。なお、式(II)中、R_6は水素原子、Boc基、または、Cbz基であり、R_7は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_3及びX_4はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。

[0056] また、本発明に係る細菌の増殖阻害方法は、上述の化合物(9)～(11)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩、及びイミペネムを協同して作用させることを含む。

[0057] なお、作用させる細菌としては、例えば、MRSA、グラム陰性菌、グラム陽性菌などが挙げられる。

[0058] また、本発明に係るコレステロールの産生を抑制する方法は、上述の一般式(IV)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を用いて、例えば、マクロファージ等のコレステロール産生細胞に投与することを含む。なお、式(IV)中、R_{13}はアミド基、Boc基、Cbz基、Fmoc基、$BocNH(CH_2)_5CO$-基、$BocNHCH(CH_2C_6H_5)CO$-基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{14}はベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{15}は$-OR_{17}$基(R_{17}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{16}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_7及びX_8はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。

[0059] また、本発明に係るコレステロールの産生を抑制する方法は、上述の化合物(1)若しくは化合物(2)又はその薬理学的に許容される塩を用いて、例えば、マクロファージ等のコレステロール産生細胞に投与することを含む。さらに、本発明に係るコレステロールの産生を抑制する方法は、上述の化合物(6)～(8)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩を用いて、例えば、マクロファージ等のコレステロール産生細胞に投与することを含む。

[0060] また、本発明に係るコレステリルエステル生成阻害方法は、上述の一般式(IV)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を用いて、例えば、マクロファージ等のコレステリルエステル生成(蓄積)細胞に投与することを含む。なお、式(IV)中、R_{13}はアミド基、Boc基、Cbz基、Fmoc基、$BocNH(CH_2)_5CO$-基、$BocNHCH(CH_2C_6H_5)CO$-基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{14}はベンゾイル基、ベン

ジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{15}は-OR_{17}基(R_{17}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{16}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_7及びX_8はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。

[0061] また、本発明に係るコレステリルエステル生成阻害方法は、上述の化合物(1)若しくは化合物(2)又はその薬理学的に許容される塩を用いて、例えば、マクロファージ等のコレステリルエステル生成(蓄積)細胞に投与することを含む。さらに、本発明に係るコレステリルエステル生成阻害方法は、上述の化合物(6)～(8)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩を用いて、例えば、マクロファージ等のコレステリルエステル生成(蓄積)細胞に投与することを含む。

[0062] 本発明に係る細菌の感染または増殖に起因する疾患を改善する方法は、上述の一般式(III)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩、及びイミペネムを協同して作用させるように、ヒト又はヒト以外の脊椎動物(例えば、マウス、ラットなど)に投与することを含む。なお、式(III)中、R_8は水素原子、アミド基、Boc基、Cbz基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_9は水素原子、ベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{10}は水素原子、-OR_{12}基(R_{12}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{11}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_5及びX_6はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。但し、R_9が水素原子であるときはR_8は水素原子又はBoc基である。

[0063] また、本発明に係る細菌の感染または増殖に起因する疾患を改善する方法は、上述の化合物(1)～(5)及び(12)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩、並びにイミペネムを協同して作用させるように、ヒト又はヒト以外の脊椎動物(例えば、マウス、ラットなど)に投与することを含む。

[0064] さらに、本発明に係る細菌の感染または増殖に起因する疾患を改善する方法は、上述の一般式(II)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩、及びイミペネムを協同して作用させるように、ヒト又はヒト以外の脊椎動物(例えば、マウス、ラットな

ど)に投与することを含む。なお、式(II)中、R_6は水素原子、Boc基、または、Cbz基であり、R_7は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_3及びX_4はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。

[0065] また、本発明に係る細菌の感染または増殖に起因する疾患を改善する方法は、上述の化合物(9)～(11)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩、及びイミペネムを協同して作用させるように、ヒト又はヒト以外の脊椎動物(例えば、マウス、ラットなど)に投与することを含む。

[0066] なお、前記細菌は、例えば、MRSA、グラム陰性菌、グラム陽性菌などである。前記MRSAの感染または増殖に起因する疾患には、例えば、脳炎、肺炎、敗血症、腹膜炎、腸炎、骨髄炎、胆管炎、皮膚化膿症、褥瘡感染、MRSAが産生する毒素(例えば、エンテロトキシン、TSST-1など)による食中毒、トキシックショック症候群等が含まれる。また、前記グラム陽性菌またはグラム陰性菌の感染または増殖に起因する疾患には、例えば、中毒症、歯周病、炎症性疾患、血管炎、IV型アレルギー性疾患、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、リッター病、新生児における水疱性インペチゴ、腫瘍、肺炎、関節炎、髄膜炎、各種化膿性疾患、腸炎、髄膜炎、菌血症、眼感染、食中毒、呼吸器感染症、中耳炎、副鼻腔炎、咽頭炎、猩紅熱、急性糸状体腎炎、リウマチ熱、膿痂疹、激症型感染、齲歯、尿路感染症、創感染、胆道感染症、細菌感染によるアトピー性疾患(アトピー性皮膚炎など)の重症化などが含まれる。

[0067] 本発明に係る、コレステロールの増加に起因する疾患を改善する方法は、上述の一般式(IV)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を、ヒト又はヒト以外の脊椎動物(例えば、マウス、ラットなど)に投与することを含む。なお、式(IV)中、R_{13}はアミド基、Boc基、Cbz基、Fmoc基、$BocNH(CH_2)_5CO$-基、$BocNHCH(CH_2C_6H_5)CO$-基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{14}はベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{15}は$-OR_{17}$基(R_{17}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{16}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_7及びX_8はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。

[0068] また、本発明に係る、コレステロールの増加に起因する疾患を改善する方法は、上述の化合物(1)若しくは化合物(2)又はその薬理学的に許容される塩を、ヒト又はヒト以外の脊椎動物(例えば、マウス、ラットなど)に投与することを含む。さらに、本発明に係る、コレステロールの増加に起因する疾患を改善する方法は、上述の化合物(6)～(8)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩を、ヒト又はヒト以外の脊椎動物(例えば、マウス、ラットなど)に投与することを含む。

[0069] なお、前記コレステロールの増加に起因する疾患は、例えば、動脈硬化、高脂血症、冠動脈疾患などである。

[0070] 本発明に係る、コレステリルエステルの細胞内蓄積に起因する疾患を改善する方法は、上述の一般式(IV)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を、ヒト又はヒト以外の脊椎動物(例えば、マウス、ラットなど)に投与することを含む。なお、式(IV)中、R_{13}はアミド基、Boc基、Cbz基、Fmoc基、$BocNH(CH_2)_5CO$-基、$BocNHCH(CH_2C_6H_5)CO$-基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{14}はベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{15}は$-OR_{17}$基(R_{17}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{16}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_7及びX_8はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。

[0071] また、本発明に係る、コレステリルエステルの細胞内蓄積に起因する疾患を改善する方法は、上述の化合物(1)若しくは化合物(2)又はその薬理学的に許容される塩を、ヒト又はヒト以外の脊椎動物(例えば、マウス、ラットなど)に投与することを含む。さらに、本発明に係る、コレステリルエステルの細胞内蓄積に起因する疾患を改善する方法は、上述の化合物(6)～(8)のいずれか又はその薬理学的に許容される塩を、ヒト又はヒト以外の脊椎動物(例えば、マウス、ラットなど)に投与することを含む。

[0072] なお、前記コレステリルエステルの細胞内蓄積に起因する疾患は、例えば、wolman病、コレステリルエステル蓄積症などである。

[0073] 関連文献とのクロスリファレンス

本願は、2004年11月19日付けで出願した日本国特願2004-336698号に基づく優先

権を主張する。この文献を本明細書に援用する。

発明を実施するための最良の形態

[0074] 以下、上記知見に基づき完成した本発明の実施の形態を、実施例を挙げながら詳細に説明する。実施の形態及び実施例に特に説明がない場合には、J. Sambrook, E. F. Fritsch & T. Maniatis (Ed.), Molecular cloning, a laboratory manual (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2001); F. M. Ausubel, R. Brent, R. E. Kingston, D. D. Moore, J.G. Seidman, J. A. Smith, K. Struhl (Ed.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Ltd.などの標準的なプロトコール集に記載の方法、あるいはそれを修飾したり、改変した方法を用いる。また、市販の試薬キットや測定装置を用いている場合には、特に説明が無い場合、それらに添付のプロトコールを用いる。

[0075] なお、本発明の目的、特徴、利点、及びそのアイデアは、本明細書の記載により、当業者には明らかであり、本明細書の記載から、当業者であれば、容易に本発明を再現できる。以下に記載された発明の実施の形態及び具体的に実施例などは、本発明の好ましい実施態様を示すものであり、例示又は説明のために示されているのであって、本発明をそれらに限定するものではない。本明細書で開示されている本発明の意図並びに範囲内で、本明細書の記載に基づき、様々な改変並びに修飾ができることは、当業者にとって明らかである。

[0076] ＝＝本発明に係る環状イソジチロシン誘導体の薬理作用＝＝

上述の一般式(II)若しくは(III)で表される化合物、上述の化合物(3)、又はそれらの薬理学的に許容される塩は、以下の実施例で示すようにイミペネム活性増強作用を有することから、イミペネムと共に投与された時、MRSA、グラム陰性菌、グラム陽性菌等の細菌感染症の改善(予防、抑制、及び治療を含む。)に有用であり、特に、イミペネムはMRSAに効果がないことが知られているので、MRSA感染症、例えば、脳炎、肺炎、敗血症、腹膜炎、腸炎、骨髄炎、胆管炎、皮膚化膿症、褥瘡感染、MRSAが産生する毒素(例えば、エンテロトキシン、TSST-1など)による食中毒、トキシックショック症候群等のMRSA感染症の改善(予防、抑制、及び治療を含む。)に有用である。また、同様に、グラム陽性菌またはグラム陰性菌の感染症、例えば、中毒症、歯周病、炎症

性疾患、血管炎、IV型アレルギー性疾患、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、リッター病、新生児における水疱性インペチゴ、腫瘍、肺炎、関節炎、髄膜炎、各種化膿性疾患、腸炎、髄膜炎、菌血症、眼感染、食中毒、呼吸器感染症、中耳炎、副鼻腔炎、咽頭炎、猩紅熱、急性糸状体腎炎、リウマチ熱、膿痂疹、激症型感染、齲歯、尿路感染症、創感染、胆道感染症、細菌感染によるアトピー性疾患(アトピー性皮膚炎など)の重症化等にも有用であると考えられる。

[0077] 従って、上述の一般式(II)若しくは(III)で表される化合物、上述の化合物(3)、又はそれらの薬理学的に許容される塩は、イミペネム活性増強のための薬剤または医薬組成物として使用できる。また、両者を含有する薬剤または医薬組成物は、抗菌剤または抗生物質として利用でき、特にMRSAに対して有効である。この際、協同して作用させるように、添加または投与されるのであれば、薬剤又は医薬組成物の剤形は、両者が別々に剤形化されていても、両者が単剤になっていてもよい。ここで、「協同して作用させる」とは、両者を添加又は投与することにより両者の相乗効果を発現させることであり、例えば、実施例のように両者単独では活性のないMRSA増殖阻害活性を発現させることである。従って、時間的には両者は同時に添加又は投与されても、前後して添加又は投与されてもよい。

[0078] また、上述の一般式(IV)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩は、以下の実施例で示すようにマクロファージにおけるコレステリルエステル生成を阻害する作用を有することが明らかになった。マクロファージは、コレステリルエステルを多量に蓄積すると泡沫細胞となり、動脈硬化の初期病変である脂肪斑や脂肪線条を形成するようになる。また、コレステリルエステルの細胞内蓄積によりwolman病やコレステリルエステル蓄積症などが発症する。従って、上述の一般式(IV)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩は、コレステリルエステルの細胞内蓄積に起因する疾患、例えば、wolman病、コレステリルエステル蓄積症(例えば、動脈硬化(特に粥状動脈硬化症)など)などの改善(予防、抑制、及び治療を含む。)に有用であり、そのための薬剤または医薬組成物として使用できる。

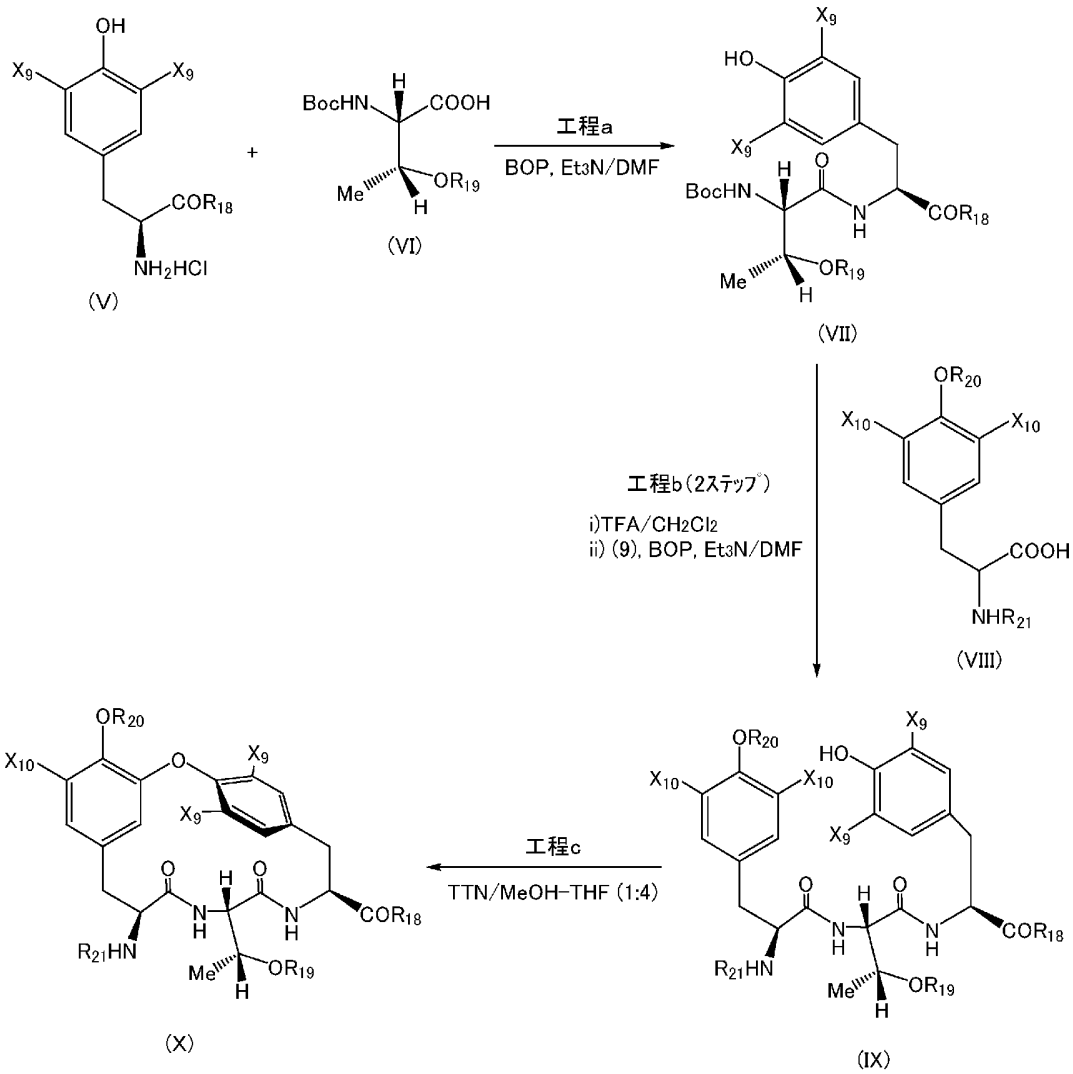
[0079] さらに、コレステリルエステルは、酸性リパーゼの作用により一旦遊離コレステロールとなり、細胞内でプールされるため、オレイン酸からコレステリルエステルの合成が

抑制されると、コレステロール産生も抑制されると考えられる。従って、上述の一般式(IV)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩は、マクロファージにおけるコレステロールの産生を抑制する作用を有し、コレステロールの増加に起因する疾患、例えば、動脈硬化、高脂血症、冠動脈疾患(例えば、狭心症、心筋梗塞等の虚血性心疾患、脳卒中等の脳血管疾患など)などの改善(予防、抑制、及び治療を含む。)に有用であり、そのための薬剤または医薬組成物として使用できる。

[0080] ==本発明に係る環状イソジチロシン誘導体の製造方法==

本発明に係る環状イソジチロシン誘導体は、例えば、文献(Tetrahedron Letters 44 (2003) 7949-7952やTetrahedron Letters 60 (2004) 5623-5634など)に記載の方法に準じて製造したり、後述する実施例に記載の方法に準じて製造したりすることができる。本発明に係る環状イソジチロシン誘導体の製造方法の一例を以下の反応工程式を用いて説明する。なお、反応工程式中のR_{18}は水素原子、ヒドロキシル基、$-OR_{22}$基(R_{22}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{19}は水素原子、ベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{20}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基である。また、反応工程式中のR_{21}はアミノ基の保護基(例えば、Boc(t-ブトキシカルボニル)基、Cbz(ベンジルオキシカルボニル)基、Fmoc基、$BocNH(CH_2)_5CO-$基、$BocNHCH(CH_2C_6H_5)CO-$基など)を意味し、X_9及びX_{10}はハロゲン原子を意味し、互いに同一であっても異なっていてもよい。

[化6]



[0081] ＜工程a：一般式(VII)で表される化合物の製造＞

ジメチルホルムアミド(DMF)に一般式(V)で表される化合物、一般式(VI)で表される化合物、BOP(Benzotriazole-1-yl-oxy-tris(dimethylamino) phosphonium hexafluoro phosphate)試薬、及びトリエチルアミン(Et_3N)を溶解して撹拌する。次に、硫酸水素カリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水にて洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧濃縮して得られる粗生成物を、シリカゲルなどを用いたクロマトグラフィーにて精製することにより一般式(VII)で表される化合物を得ることができる。

[0082] ＜工程b：一般式(IX)で表される化合物の製造＞

一般式(VII)で表される化合物をトリフルオロ酢酸－ジクロロメタン(TFA-CH_2Cl_2)に

溶解して撹拌する。撹拌後、減圧濃縮し、一般式(VIII)で表される化合物、BOP試薬、及びEt_3Nを溶解したDMFに溶解する。撹拌後、硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水にて洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルなどを用いたクロマトグラフィーにて精製することにより一般式(IX)で表される化合物を得ることができる。

[0083] ＜工程c：一般式(X)で表される化合物の製造＞

硝酸タリウム(III)（TTN）を含む溶媒（無水テトラヒドロフラン（THF）及びメタノール（MeOH）の混合溶液）（TTN/MeOH-THF(1:4)）に一般式(IX)で表される化合物を加える。撹拌後、亜硫酸ナトリウム及び水（1滴）を加える。続いて、セライトろ過などにより分離し、減圧濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルなどを用いたクロマトグラフィーにて精製することにより一般式(X)で表される化合物を得ることができる。

[0084] なお、上述においては、本発明に係るいくつかの環状イソジチロシン誘導体の製造方法について記述したが、一般式(X)で表される化合物のR_{21}のBoc基、Cbz基、Fmoc基などを除去したり、その後、Boc基、Cbz基、Fmoc基などを除去したアミノ基の一方の水素原子をアミド基、アシル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基に置換したりしてもよく、なお、これらの反応は当業者には明らかであり、常法に従って行うことができる。また、本発明に係る環状イソジチロシン誘導体の薬理学的に許容される塩、例えば、アルカリ金属塩（ナトリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（カルシウム塩など）、その他の金属塩（アルミニウム塩など）、アンモニウム塩等の無機塩、グルコサミン塩等の有機塩などは、当業者には明らかであり、常法に従って製造することができる。

[0085] ＝＝本発明に係る環状イソジチロシン誘導体を用いた薬剤・医薬品＝＝

本発明に係る環状イソジチロシン誘導体又はその薬理学的に許容される塩及び／又はイミペネムを有効成分として含有する物質は、医薬品として、ヒト、ヒト以外の脊椎動物に投与してもよいし、試薬として実験用に用いてもよい。本発明に係る環状イソジチロシン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬品は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの製剤にして、経口投与してもよいし、注射剤、坐剤などの製剤にして、腹腔内や静脈内への注射により非経口

投与してもよい。本発明に係る環状イソジチロシン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬品の製剤化は、従来使用されている製剤添加物（例えば、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、矯味矯臭剤、溶剤、安定剤など）を用いて、常法で行うことができる。

実施例

[0086] 以下に本発明を実施例によって具体的に説明する。なお、実施例において、旋光性はナトリウム（D line）ランプを用いたJasco DIR-360 digital polarimeterを、赤外吸収（IR）スペクトルはJasco Model A-202 spectrophotometerを、核磁気共鳴スペクトル（^{1}H-NMRおよび^{13}C-NMR；テトラメチルシランを用いたCDCl$_3$を使用）はJNM-EX270 spectrometer及びJNM-GX400 spectrometerを、マススペクトルはJEOL JMS-700(FAB) spectrometerを、それぞれ用いて測定した。

[0087] シリカゲル薄層クロマトグラフィーはkieselgel 60 PF$_{254}$シリカゲル（Merck製）を使用し、リンモリブデン酸で呈色した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーはシリカゲル60N（関東化学製）を用いた。なお、各反応は特に記載のない限り、アルゴン中で反応を行った。

[0088] [実施例1]N-Cbz-Thr(O-ベンジル)-ジブロモヨウ素ユーリパミドBメチルエステル（化合物(1)）の製造

文献（Tetrahedron Letters 2004, 35, 8397-8400）に記載の方法と同様に、L-チロシン（純正化学株式会社製）をメタノール中臭素でハロゲン化して、ジブロモ-L-チロシンメチルエステルを得た。また、同様に、N-Cbz-L-チロシンメチルエステル（国産株式会社製）をN-iodosuccinimideでハロゲン化した後、水酸化ナトリウムを用いて加水分解することにより、N-Cbz-ジヨード-L-チロシンを得た。

[0089] 次に、ジメチルホルムアミド（DMF）17 mlに、ジブロモ-L-チロシンメチルエステル（8.4 mmol）、Boc-Thr(Bzl)-OH（8.4 mmol；渡辺化学工業株式会社）、BOP試薬（8.35 mmol）、及びEt$_3$N（15 mmol）を溶解し、一晩撹拌した。撹拌後、5% 硫酸水素カリウム水溶液を加え、混合溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて精製し、ジペプチドを得

た。

[0090] 次に、上述のジペプチド(0.94 mmol)をトリフルオロ酢酸－ジクロロメタン(TFA(2 ml)-CH_2Cl_2(6 ml))に溶解して0℃で3時間撹拌した。撹拌後、減圧濃縮し、沈殿物を上述のN-Cbz-ジヨード-L-チロシン(0.94 mmol)、BOP試薬(0.94 mmol)、及びEt_3N(1.9 mmol)を含むDMF(0.6 ml)に0℃で加えて溶解した。一晩攪拌した後、5% 硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝2:3)にて精製し、トリペプチドを得た。

[0091] 上述のトリペプチド(0.34 mmol)を、TTN(1.0 mmol)を含む溶媒(THF;140 ml、及びメタノール;35 ml)に0℃で溶解した。1時間撹拌した後、亜硫酸ナトリウム及び水(1滴)を加え、セライトろ過により分離し、減圧濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝1:2)にて精製し、化合物(1)を得た。

^{1}HNMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02(3H, d, J=6.3Hz), 2.31(1H, t, J=12.5Hz), 2.76(1H, d, J=11.9Hz), 3.13(1H, dd, J=4.3, 14.2Hz), 3.30(1H, dd, J=4.1, 13.0Hz), 3.37(1H, m), 3.80(3H, s), 4.42(1H, dd, J=3.6, 6.6Hz), 4.58(1H, m), 4.68(1H, d, J=12.4Hz), 4.83(1H, d, J=12.2Hz), 4.92(1H, m), 5.11(1H, d, J=12.5Hz), 5.23(1H, d, J=12.2Hz), 5.69(1H, d, J=7.6Hz), 5.75(1H, d, J=1.6Hz), 6.24(1H, s), 6.66(1H, d, J=6.9Hz), 6.88(1H, d, J=2.0Hz), 7.07(1H, d, J=1.6Hz), 7.26-7.47(10H, m), 7.52(1H, d, J=9.9Hz), 7.63(1H, d, J=1.6Hz).

[0092] [実施例2]N-Boc-Thr(O-ベンジル)-ジブロモヨウ素ユーリパミドBメチルエステル(化合物(2))の製造

N-Cbz-ジヨード-L-チロシンをN-Boc-ジヨード-L-チロシンに変える他は、実施例1に記載の方法と同様に、化合物(2)を製造した。なお、N-Boc-ジヨード-L-チロシンも、文献(Tetrahedron Letters 2004, 35, 8397-8400)に記載の方法と同様に、N-Boc-L-チロシンメチルエステル(国産株式会社製)をN-iodosuccinimideでハロゲン化した後、水酸化ナトリウムを用いて加水分解することにより製造した。

^{1}HNMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01(3H, d, J=6.3Hz), 1.50(9H, s), 2.35(1H, t, J=12.5 Hz), 2.71(1H, d, J=12.7Hz), 3.21(1H, dd, J=4.6, 14.3Hz), 3.33(1H, dd, J=4.0, 13.0 Hz), 3.79(1H, m), 3.80(3H, s), 4.45(1H, dd, J=3.5, 6.8Hz), 4.54(1H, m), 4.64(1H, d, J=14.2Hz), 4.75(1H, d, J=14.3Hz), 4.94(1H, m), 5.42(1H, d, J=7.3Hz), 5.72(1H, s), 6.53(1H, s), 6.79(1H, d, J=6.9Hz), 6.92(1H, s), 7.07(1H, s), 7.14-7.47(5H, m), 7.52(1H, d, J=9.7Hz), 7.72(1H, s).

[0093] [実施例3]N-Boc-ジブロモヨウ素ユーリパミドB(化合物(3))の製造

N-Cbz-ジヨード-L-チロシンをN-Boc-ジヨード-L-チロシンに変え、Boc-Thy(Bzl)-OHをN-Boc-L-Thr(渡辺化学工業株式会社)に変える他は、実施例1に記載の方法と同様に、N-Boc-ジブロモヨウ素ユーリパミドBメチルエステル(化合物(12))を製造した。

^{1}HNMR (270 MHz, CD_3OD) δ 1.07(3H, d, J=6.3Hz), 1.50(9H, s), 2.56(1H, t, J=12.7Hz), 2.73(1H, d, J=14.7Hz), 3.23(1H, dd, J=13.9, 5.1Hz), 3.38(1H, dd, J=13.2, 4.4 Hz), 3.86(3H, s), 4.10(1H, m), 4.3.5(1H, m), 4.42(1H, m), 4.99(1H, m), 5.39(1H, d, J=7.1Hz), 5.79(1H, d, J=1.5Hz), 6.11(1H, s), 7.09(1H, d, J=2.0Hz) 7.30(1H, d, J=1.5Hz), 7.47(1H, d, J=9.8Hz), 7.63(1H, d, J=2.0Hz)

[0094] 次に、N-Boc-ジブロモヨウ素ユーリパミドBメチルエステル(0.03 mmol)をMeOH(0.5 ml)-1M NaOH(0.5 ml)に0℃で溶解し、30分間撹拌した。その後、Amberlite IR 120 B(H+)で処理し、減圧濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=5:1)にて精製し、化合物(3)を得た。

^{1}HNMR (270 MHz, CD_3OD) δ 1.09(3H, d, J=6.6Hz), 1.49(9H, s), 2.56(1H, m), 2.88(1H, m), 3.05(1H, m), 3.38(1H, m), 4.16(1H, m), 4.40(1H, m), 4.63(2H, m), 5.77(1H, d, J=1.8Hz), 6.77(1H, d, J=8.7Hz), 7.00(1H, s), 7.42(1H, d, J=1.7Hz), 7.64(1H, d, J=8.9Hz), 7.70(1H, d, J=1.8Hz), 7.92(1H, d, J=8.7Hz), 7.98(1H, d, J=3.1Hz), 8.04(1H, d, J=8.7Hz).

[0095] [実施例4]ジブロモヨウ素ユーリパミドBメチルエステル(化合物(4))の製造

N-Boc-ジブロモヨウ素ユーリパミドBメチルエステル(0.03 mmol)をCH_2Cl_2(1 ml)-TFA(1 ml)に溶解し、0℃で2時間撹拌した。撹拌後、減圧濃縮して得られる粗生成物を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール＝5:1)にて精製し、化合物(4)を得た。

^{1}HNMR (270 MHz, CD_3OD) δ 1.13(3H, d, J=6.3Hz), 2.65(1H, t, J=12.7Hz), 2.92(1H, dd, J=5.3, 15.1Hz), 3.20(1H, d, J=15.0Hz), 3.40(1H, dd, J=3.8, 13.1Hz), 3.81(3H, s), 4.12(2H, m), 4.41(1H, d, J=2.8Hz), 4.94(1H, d, J=3.8Hz), 5.78(1H, d, J=1.8Hz), 7.26(1H, d, J=1.8Hz), 7.46(1H, d, J=1.8Hz), 7.73(1H, d, J=1.6Hz).

[0096] [実施例5]Thr(O-ベンジル)-ジブロモヨウ素ユーリパミドBメチルエステル(化合物(5))の製造

実施例2により得られた化合物(2)(0.03 mmol)をCH_2Cl_2(1 ml)-TFA(1 ml)に溶解し、0℃で2時間撹拌した。撹拌後、減圧濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール＝5:1)にて精製し、化合物(5)を得た。

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.15(3H, d, J=5.9Hz), 2.61(1H, t, J=12.7Hz), 2.81(1H, dd, J=5.4, 14.6Hz), 3.06(1H, dd, J=2.4, 14.6Hz), 3.40(1H, dd, J=3.9, 13.2Hz), 3.73(3H, s), 3.89(1H, dd, J=2.6, 5.1Hz), 4.03(1H, dd, J=2.6, 6.1Hz), 4.51(1H, d, J=11.7Hz), 4.53(1H, d, J=2.4Hz), 4.62(1H, d, J=11.2Hz), 4.95(1H, m), 5.74(1H, d, J=2.0Hz), 7.25(1H, d, J=2.0Hz), 7.27-7.31(5H, m), 7.38(1H, d, J=2.0Hz), 7.72(1H, d, J=2.0Hz).

[0097] [実施例6]化合物(6)の製造

実施例1で得られたジペプチド(1 mmol)をトリフルオロ酢酸－ジクロロメタン(TFA(2 ml)-CH_2Cl_2(4 ml))に溶解して0℃で3時間撹拌した。撹拌後、減圧濃縮し、沈殿物をFmoc-Tyr(3,5-I_2)-OH(1 mmol)(M00280;渡辺化学)、BOP試薬(1 mmol)、及びEt_3N(0.5 ml)を含むアセトニトリル(50 ml)に0℃で加えて溶解した。一晩攪拌した後、溶媒を減圧濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロフォルム:メタノール＝100:3)にて精製し、トリペプチドを得た。

[0098] 上述のトリペプチド(0.05 mmol)を、TTN(0.1 mmol)を含む溶媒(THF;20 ml、及びメタノール;5 ml)に0℃で溶解した。1時間撹拌した後、亜硫酸ナトリウムを加え、セライトろ過により分離し、減圧濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル＝5:1)にて精製し、化合物(6)を得た。

^{1}HNMR (270 MHz, CD_3OD) δ 1.09(3H, d, J=6.3Hz), 2.33(1H, t, J=12.4Hz), 2.81(1H, d, J=13.7Hz), 3.15(1H, dd, J=14.6, 5.9Hz), 3.31(1H, dd, J=13.2, 4.4Hz), 3.83(3H, s), 4.27(3H, m), 4.42(1H, m), 4.50(1H, dd, J=8.5, 6.1Hz), 4.58(1H, m), 4.71(1H, d, J=12.2Hz), 4.86(1H, d, J=12.2Hz), 4.93(1H, m), 5.75(1H, d, J=7.3Hz), 5.84(1H, s), 6.19(1H, brs), 6.46(1H, d, J=6.8Hz), 6.90(1H, s), 7.18(1H, s), 7.29-7.69(13H, m), 7.77(2H, m)

[0099] [実施例7]化合物(7)の製造

実施例5により得られた化合物(5)(153 mg, 0.18 mmol)のアセトニトリル(2 ml)溶液に、N-Boc-6-aminohexanoic acid(46 mg, 0.20 mmol, ナカライ、05126-62)、BOP 試薬(88 mg, 0.20 mmol)、及びEt_3N(100 μl)を加え、0℃～室温にて16時間撹拌した。撹拌後混合溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝2:1)にて精製し、148.3 mgの化合物(7)を得た。

^{1}HNMR (270 MHz, CD_3OD) δ 1.14(3H, d, J=6.3Hz), 1.37(2H, m), 1.42(9H, s), 1.53(2H, m), 1.66(2H, m), 2.22(2H, m), 2.60(1H, t, J=12.7Hz), 2.87(1H, d, J=15.6Hz), 3.01(3H, m), 3.39(1H, dd, J=12.9, 3.7Hz), 3.74(3H, s), 3.98(1H, dd, J=6.3, 2.9Hz), 4.51(1H, d, J=13.2Hz), 4.52(1H, s), 4.62(1H, d, J=11.7Hz), 4.68(1H, d, J=2.9Hz) 4.70(1H, m), 5.73(1H, d, J=1.5Hz), 7.00(1H, s), 7.26-7.31(5H, m), 7.38(1H, s), 7.72(1H, d, J=2.0Hz)

[0100] [実施例8]化合物(8)の製造

実施例5により得られた化合物(5)(0.069 mmol)のアセトニトリル(1 ml)溶液に、Boc-Phe-OH(19 mg, 0.072 mmol, Sigma、B-5394)、BOP 試薬(0.072mmol)、及びEt3N(0.1 ml)を加え、0℃で16時間撹拌した。撹拌後、溶媒を減圧濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール＝20:1)にて精製し、化合物(7)を得た。

^{1}HNMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07(3H, d, J=6.4Hz), 1.38(9H, s), 2.35(1H, t, J=12.4Hz), 2.75(1H, d, J=14.7Hz), 3.01(1H, m), 3.22(2H, m), 3.32(1H, dd, J=13.0, 4.1Hz),

3.78(1H, m), 3.83(3H, s), 4.36(2H, m), 4.60(1H, brs), 4.69(1H, d, J=12.2Hz), 4.83(1H, d, J=12.0Hz), 4.93(1H, m), 5.78(1H, d, J=1.6Hz), 6.13(1H, s) 6.43(1H, d, J=6.9Hz), 6.83(1H, d, J=6.6Hz), 6.91(1H, d, J=1.6Hz), 6.95(1H, s), 7.17-7.52(6H, m), 7.44(1H, s), 7.63(1H, d, J=1.8Hz)

[0101] [実施例9]化合物(9)の製造

実施例2により得られた化合物(2)(0.03 mmol)をMeOH(0.5 ml)-1M NaOH(0.5 ml)に0℃で溶解し、30分間撹拌した。その後、Amberlite IR 120B(H+)で処理し、減圧濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=5:1)にて精製し、化合物(9)を得た。

^{1}HNMR (270 MHz, CD_3OD) δ 1.13(3H, d, J=5.9Hz), 1.49(9H, s), 2.59(1H, t, J=12.5Hz), 2.84(1H, d, J=12.7Hz), 3.03(1H, dd, J=13.7, 6.1Hz), 3.40(1H, dd, J=10.3, 3.9Hz), 4.01(1H, m), 4.36(1H, m), 4.51(1H, m), 4.53(1H, d, J=11.2Hz), 4.62(1H, d, J=12.2Hz), 4.81(1H, m), 5.74(1H, s), 7.01(1H, s), 7.24-7.35(6H, m), 7.72(1H, s) 8.08(1H, d, J=9.3Hz), 8.26(1H, d, J=9.8Hz)

[0102] [実施例10]化合物(10)の製造

実施例1により得られた化合物(1)(0.07 mmol)をMeOH(1 ml)-1M NaOH(0.4 ml)に0℃で溶解し、3時間撹拌した。1N-HClを加えて中和した反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=5:1)にて精製し、化合物(10)を得た。

^{1}HNMR (270 MHz, CD_3OD) δ 1.11(3H, d, J=6.3Hz), 2.58(1H, t, J=12.7Hz), 2.87(1H, d, J=11.7Hz), 2.96(1H, dd, J=13.4, 5.6Hz), 3.39(1H, dd, J=12.9, 3.7Hz), 3.96(1H, m), 4.52(3H, m), 4.61(1H, d, J=11.7Hz), 4.84(1H, m), 5.04(1H, d, J=12.7Hz), 5.19(1H, d, J=12.7Hz), 5.75(1H, s), 7.02(1H, s), 7.25(1H, d, J=2.0Hz), 7.23-7.38(10H, m), 7.70(1H, s) 8.08(1H, d, J=9.3Hz), 8.24(1H, d, J=9.3Hz)

[0103] [実施例11]化合物(11)の製造

実施例9により得られた化合物(9)(0.2 mmol)をCH_2Cl_2(2 ml)-TFA(0.5 ml)に溶解し、0℃で2時間撹拌した。撹拌後、減圧濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール＝5:1)にて精製し、化合物(11)を得た。

^{1}HNMR (270 MHz, CD_3OD) δ 1.06(3H, d, J=6.3Hz), 2.52(1H, t, J=12.7Hz), 2.84(1H, dd, J=14.9, 4.9Hz), 3.08(1H, d, J=14.0Hz), 3.33(1H, dd, J=12.8, 3.7Hz), 3.98(1H, dd, J=6.3, 2.5Hz), 4.05(3H, m), 4.42(1H, d, J=11.3Hz), 4.47(1H, m), 4.51(1H, d, J=11.6Hz), 4.76(1H, m), 5.70(1H, d, J=1.6Hz), 7.17(1H, s), 7.16-7.25(5H, m), 7.28(1H, d, J=1.6Hz), 7.63(1H, d, J=1.5Hz) 8.15(1H, d, J=9.4Hz), 8.25(1H, d, J=9.7Hz)

[0104] [実施例12]イミペネム活性増強作用の測定

本実施例では、検定菌として、臨床分離されたMRSA K24株を用いた。検定プレートは、Mueller-Hinton Broth(DIFCO社)に1．5%のAgar(清水食品株式会社)を添加して作製した対照用プレート、及び上記組成にイミペネム(萬有製薬株式会社、商品名:チエナム筋注用力価0．5)を最終濃度10μg／mLとなるように添加して作製した検定用プレートを用いた。接種菌液はMueller-Hinton Brothで一晩培養した検定菌培養液を、同培地で、0.5Mc Farand(約10^8cfu／mL)になるように調製したものを用いた。この接種菌液をNCCLS法に従い、滅菌綿棒で各プレートに塗沫した。検定菌に対する各プレートでの抗菌活性は、ペーパーディスク法により、10μgの検定薬剤(ユーリパミドA、A′、B、及びD、並びに化合物(1)～(12))を染み込ませた6mmのペーパーディスクを各プレートにのせて、37℃で20時間培養した。

[0105] 対照用プレートでは、ペーパーディスク下にも検定菌は増殖するため、表1の化合物(1)～(12)は、それ単独では抗MRSA作用を有しないことがわかった。また、検定用プレート上で、検定菌は増殖しうるので、10μg／mLの濃度では、イミペネムには抗MRSA作用は認められない。そこで、ペーパーディスクに染み込ませた各化合物がイミペネムと協同して抗MRSA作用を有するようになれば、ペーパーディスク下及び周囲には、検定菌の増殖が観察されなくなるため、本実施例では、MRSAに対するイミペネム活性増強作用は、検定用プレートにおける阻止円径(ペーパーディスクの中心を通る直径)で表すこととした。

[0106]

化合物名	MRSA(mm) [10μg/6mm ディスク]	マクロファージ [IC_{50} μg/ml]
ユーリパミドA	—	—
ユーリパミドA′	—	—
ユーリパミドB	—	—
ユーリパミドD	—	—
化合物(1)	8	3
化合物(2)	8	3
化合物(3)	10	—
化合物(4)	8	—
化合物(5)	8	—
化合物(6)	—	0.32
化合物(7)	—	4.2
化合物(8)	—	5
化合物(9)	17	—
化合物(10)	23	—
化合物(11)	12	—
化合物(12)	9	—

[0107] 結果として、表1に示したように、ユーリパミド(eurypamide)A～Dはイミペネム活性増強作用を示さなかったが、化合物(1)～(5)及び化合物(9)～(12)は全て、本検定によって8～23mmのイミペネム活性増強作用を示した。即ち、化合物(1)～(5)及び化合物(9)～(12)は、イミペネムと協同して、抗MRSA活性を得たことになる。

[0108] [実施例13]マウス腹腔マクロファージ内でのコレステリルエステル合成に対する阻害作用

マウス腹腔マクロファージ内でのコレステリルエステル形成は西川らの方法(Nishikawa et al., JBC 265, p5226-5231, 1990)を一部改変して行った。マウス腹腔マクロファージは、ICR雌マウスより、以下のようにして調製した。まず、マウス腹腔よりHBSSを

用いて細胞を単離し、GIT培地に2×10^6個／mLになるように懸濁した。0．25mLずつ、48ウェルのプラスティック培養プレートに入れ、5%CO_2の存在下、37℃で2時間培養した後、非接着細胞を除去するため、各ウェルを0．25mLのHBSSで3回洗った。最後に、0．25mLの培地A（100u／mLペニシリン、100μg／mLストレプトマイシン、8%リポプロテイン除去血清を含有したDMEM）を添加した。

[0109] このようにして得られたマクロファージにおける、各薬剤（ユーリパミドA、A′、B、及びD、並びに化合物(1)～(12)）のコレステリルエステル合成阻害作用は、以下のように[^{14}C] オレイン酸から、[^{14}C]コレステリルエステル及び[^{14}C]トリアシルグリセロールへの合成量を測定し、その合成が50%阻害される薬剤の濃度（IC_{50}；μg／mL）を求めた。

[0110] まず、48ウェルのプラスティック培養プレートでマクロファージ（5×10^5個／0．25mL／ウェル）を培養し、[^{14}C] オレイン酸（1nmol、0．05μCi、10%エタノール含有PBSに溶解したもの）5μl、リポソーム（10μLの0．3Mグルコース中にホスファチジルコリン／ホスファチジルセリン／ジアセチルホスフェート／コレステロール＝10／10／2／5(nmol)の組成から構成されている。）、及び、メタノールに溶解した各薬剤2．5μlを各ウェルに添加した。14時間培養後、培地を除去し、各ウェルをPBSで3回洗浄した。その後、0．1%（w/v）SDSを含むPBS 0．25mLを加えて、細胞を溶解し、Bligh & Dyerの方法（Bligh & Dyer, Can. J. Biochem. Physiol., 37, p911-917, 1959）により、細胞内の脂質を抽出した。有機溶媒は、真空下で遠心することにより減容し、TLCプレート（シリカゲルF245，0．5mm厚、メルク社）にスポットし、ヘキサン／ジエチルエーテル／酢酸（70/30/1, v/v）で展開し、分離した[^{14}C]コレステリルオレートと[^{14}C]トリアシルグリセロールの量をバイオイメージアナライザー（BAS2000、Fuji社）で解析した。以上の結果を表1に示す。なお、表1中のマクロファージの列の「－」は、10μg/mlの化合物で阻害を示さなかったことを意味する。

[0111] 表1に示したように、化合物(1)、(2)、及び(6)～(8)の場合のみ、コレステリルオレート形成に対する阻害活性が検出され、IC_{50}はそれぞれ3μg／mL、3μg／mL、0．32μg／mL、4．2μg／mL、5μg／mLであった。このように、これらの化合物(1)、(2)、及び(6)～(8)が、マウス腹腔マクロファージ内でのコレステリルエステル合成に対し

て阻害作用を有することが明らかになった。

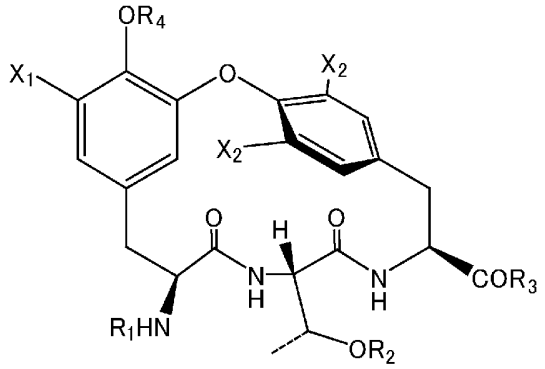
産業上の利用の可能性

[0112] 本発明によれば、生理学的作用を有する新たな環状イソジチロシン誘導体又はその薬理学的に許容される塩、並びに、それらを有効成分として含有する薬剤や医薬組成物、及びそれらの使用方法を提供することができる。

請求の範囲

[1] 下記の一般式(I)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[化1]

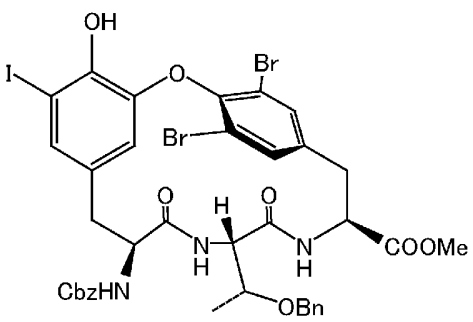


(I)

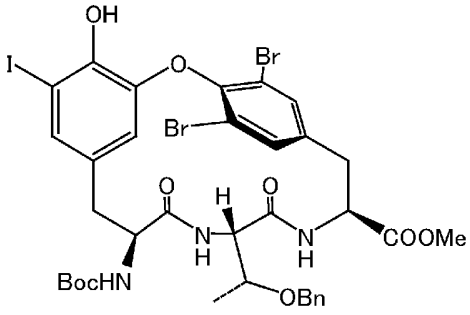
(式(I)中、R_1は水素原子、アミド基、Boc基、Cbz基、Fmoc基、BocNH$(CH_2)_5$CO−基、BocNHCH$(CH_2C_6H_5)$CO−基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_2はベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_3は水素原子、−OR_5基(R_5は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_4は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_1及びX_2はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。)

[2] 下式(1)～(5)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

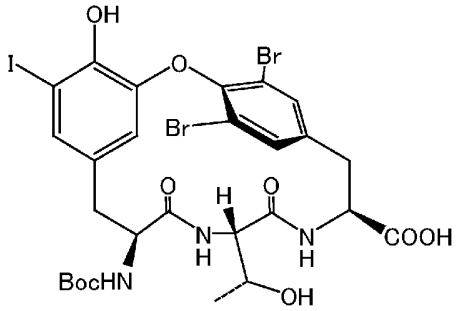
[化2]



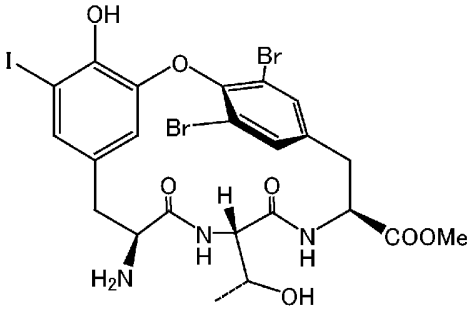
(1)



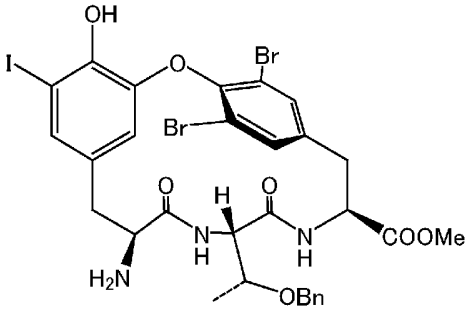
(2)



(3)



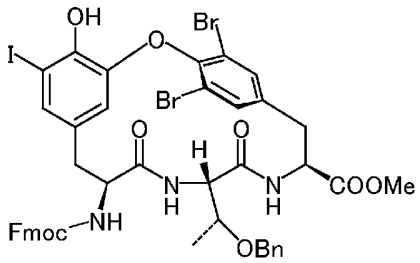
(4)



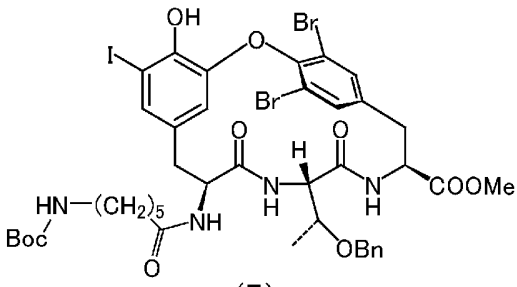
(5)

[3] 下式(6)～(8)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

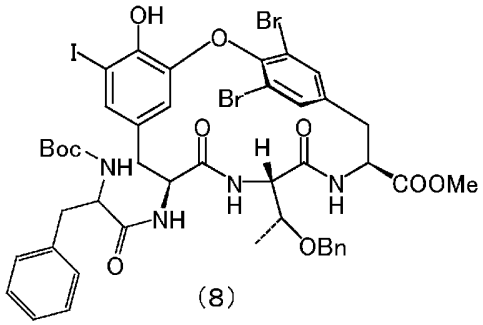
[化3]



(6)



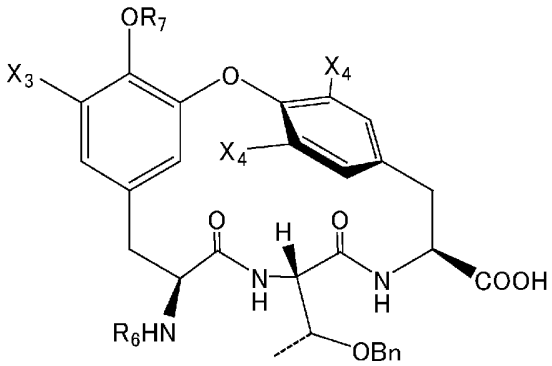
(7)



(8)

[4] 下記の一般式(II)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[化4]

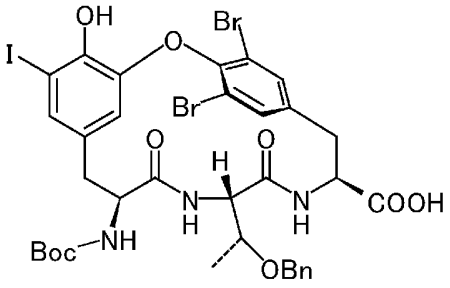


(II)

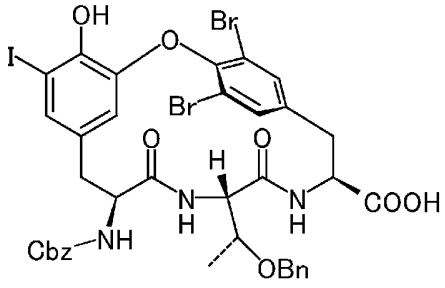
(式(II)中、R_6は水素原子、Boc基、または、Cbz基であり、R_7は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_3及びX_4はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。)

[5] 下式(9)～(11)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

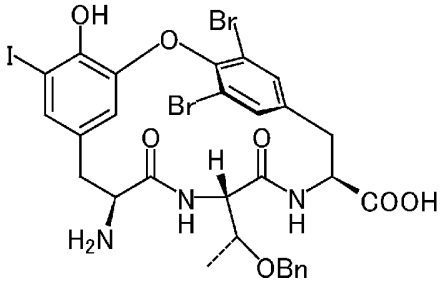
[化5]



(9)



(10)

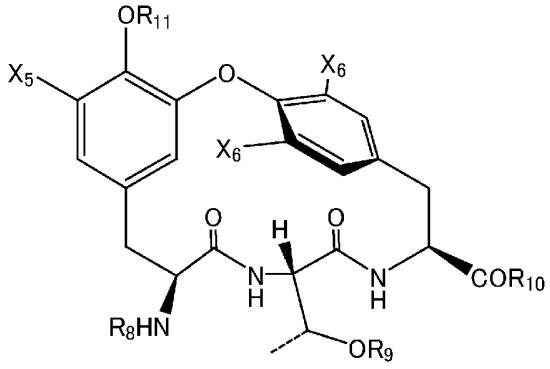


(11)

[6] イミペネムの活性を増強するイミペネム活性増強剤であって、

下記の一般式(III)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するイミペネム活性増強剤。

[化6]



(III)

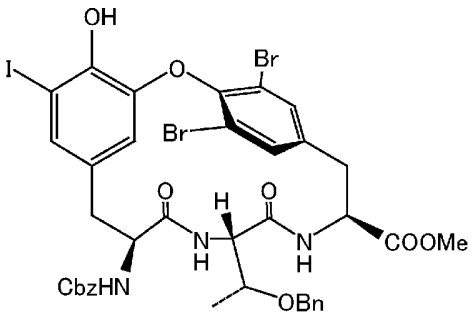
(式(III)中、R_8は水素原子、アミド基、Boc基、Cbz基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_9は水素原子、ベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{10}は水素原子、$-OR_{12}$基(R_{12}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{11}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_5及

びX$_6$はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。但し、R$_9$が水素原子であるときはR$_8$は水素原子又はBoc基である。）

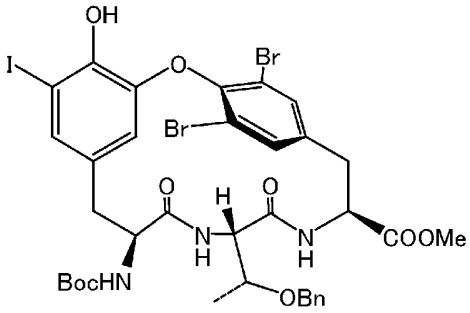
[7] イミペネムの活性を増強するイミペネム活性増強剤であって、

下式(1)～(5)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するイミペネム活性増強剤。

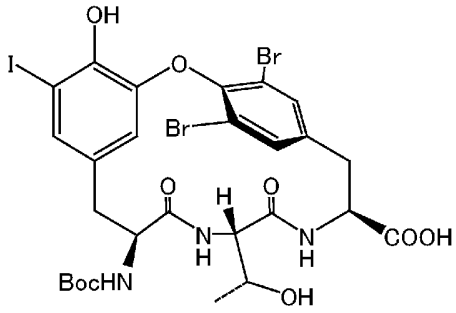
[化7]



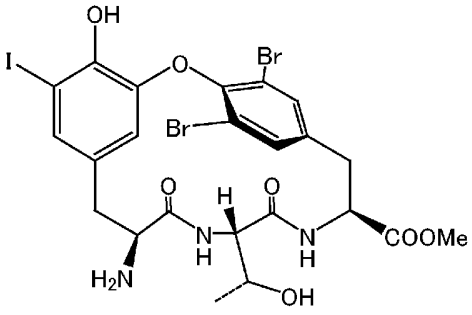
(1)



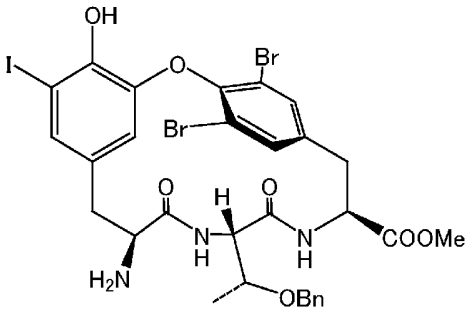
(2)



(3)



(4)

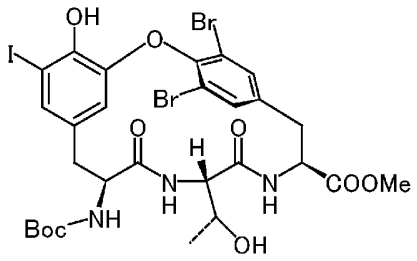


(5)

[8] イミペネムの活性を増強するイミペネム活性増強剤であって、

下式(12)に表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するイミペネム活性増強剤。

[化8]

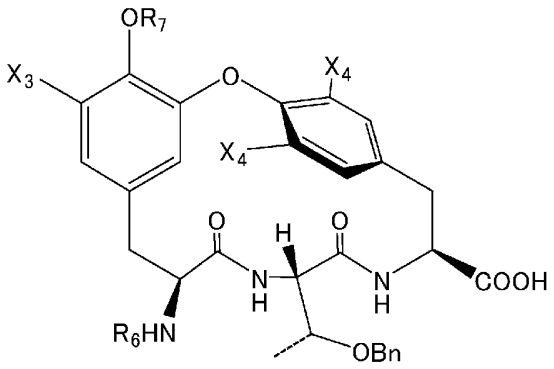


(12)

[9] イミペネムの活性を増強するイミペネム活性増強剤であって、

下記の一般式(II)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するイミペネム活性増強剤。

[化9]



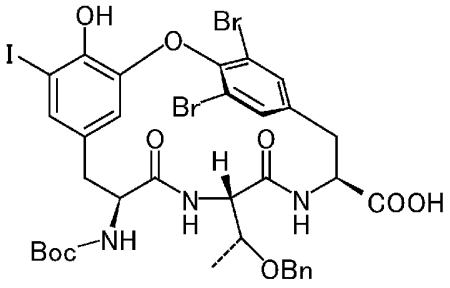
(II)

(式(II)中、R_6は水素原子、Boc基、または、Cbz基であり、R_7は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_3及びX_4はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。)

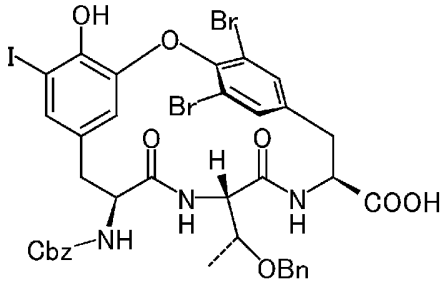
[10] イミペネムの活性を増強するイミペネム活性増強剤であって、

下式(9)～(11)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するイミペネム活性増強剤。

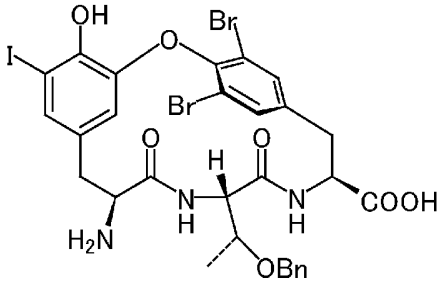
[化10]



(9)



(10)



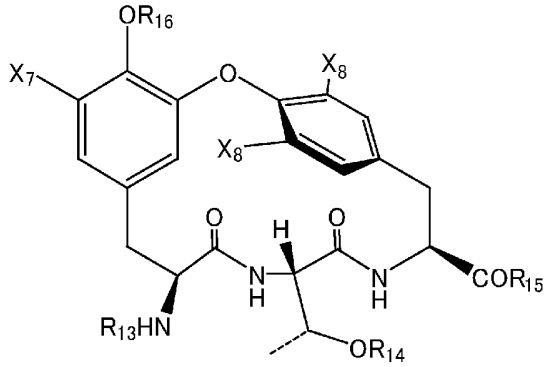
(11)

[11] 前記イミペネムの活性が抗菌活性であることを特徴とする請求項6～10のいずれかに記載のイミペネム活性増強剤。

[12] 前記抗菌活性がMRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)に対する抗菌活性であることを特徴とする請求項11に記載のイミペネム活性増強剤。

[13] 下記の一般式(IV)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するコレステロール産生抑制剤。

[化11]



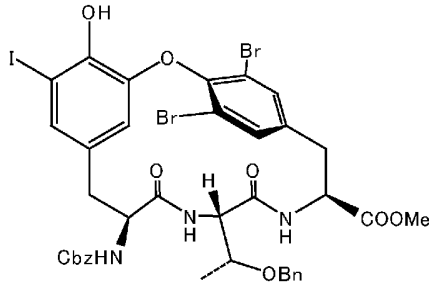
(IV)

(式(IV)中、R_{13}はアミド基、Boc基、Cbz基、Fmoc基、BocNH(CH_2)$_5$CO−基、BocNHCH($CH_2C_6H_5$)CO−基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{14}はベン

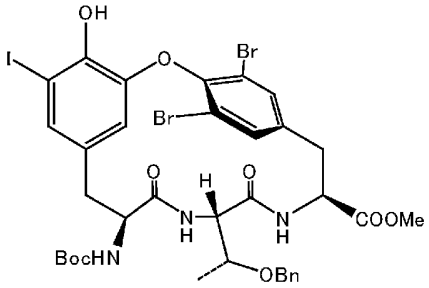
ゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{15}は-OR_{17}基(R_{17}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{16}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_7及びX_8はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。)

[14] 下式(1)又は下式(2)に表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するコレステロール産生抑制剤。

[化12]



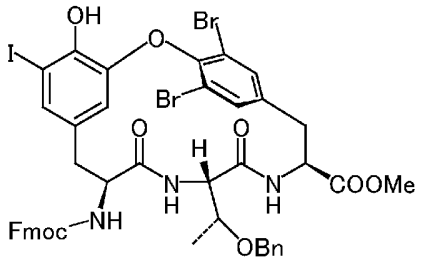
(1)



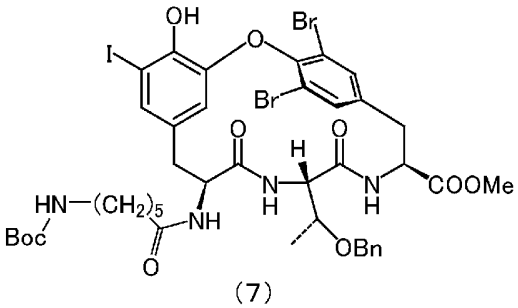
(2)

[15] 下式(6)～(8)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するコレステロール産生抑制剤。

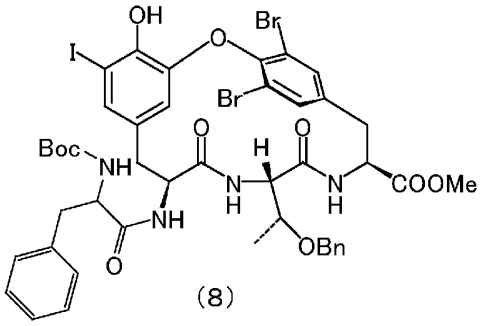
[化13]



(6)



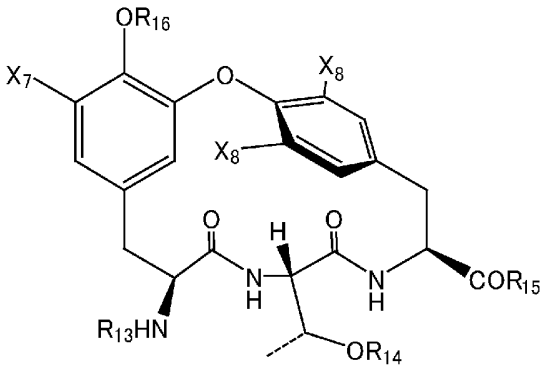
(7)



(8)

[16] 下記の一般式(IV)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するコレステリルエステル生成阻害剤。

[化14]

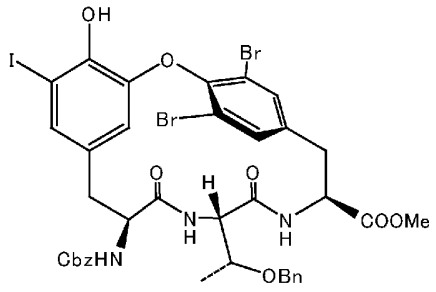


(IV)

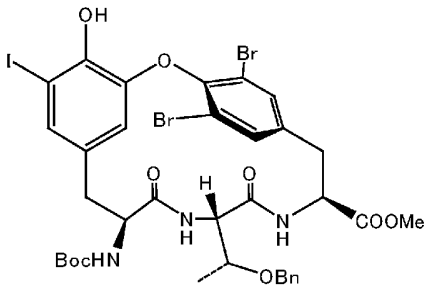
(式(IV)中、R_{13}はアミド基、Boc基、Cbz基、Fmoc基、$BocNH(CH_2)_5CO$-基、$BocNHCH(CH_2C_6H_5)CO$-基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{14}はベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{15}は$-OR_{17}$基(R_{17}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{16}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_7及びX_8はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。)

[17] 下式(1)又は下式(2)に表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するコレステリルエステル生成阻害剤。

[化15]



(1)

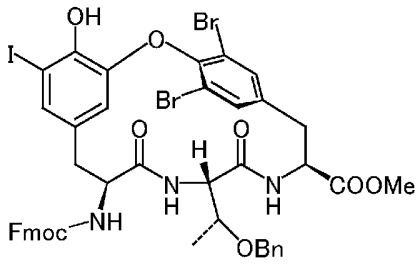


(2)

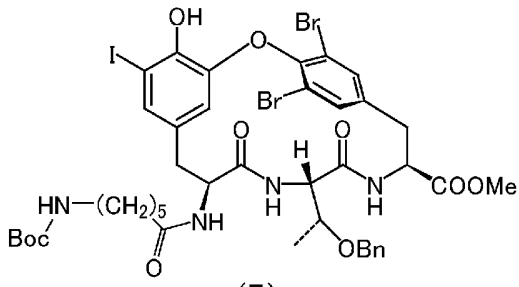
[18] 下式(6)～(8)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有

効成分として含有するコレステリルエステル生成阻害剤。

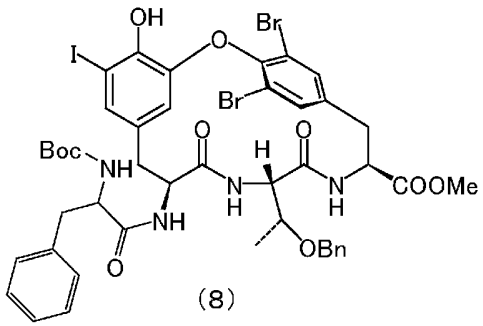
[化16]



(6)



(7)

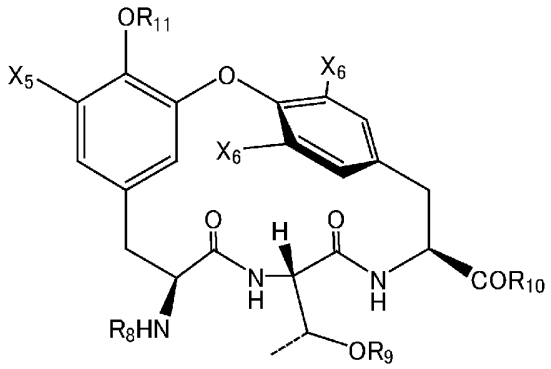


(8)

[19] 細菌の増殖を阻害する薬剤であって、

下記の一般式(III)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩、及びイミペネムを有効成分として含有することを特徴とする薬剤。

[化17]



(III)

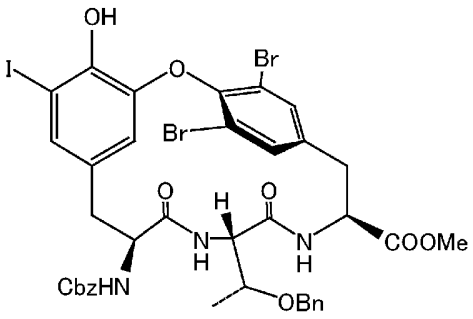
(式(III)中、R_8は水素原子、アミド基、Boc基、Cbz基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_9は水素原子、ベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{10}は水素原子、-OR_{12}基(R_{12}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基

であり、R_{11}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_5及びX_6はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。但し、R_9が水素原子であるときはR_8は水素原子又はBoc基である。)

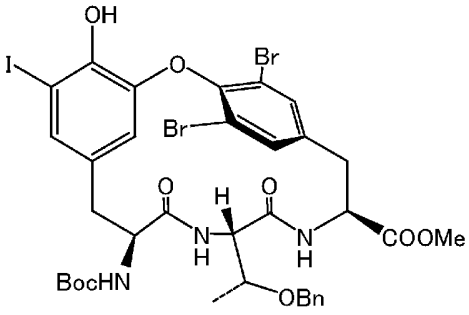
[20] 細菌の増殖を阻害する薬剤であって、

下式(1)～(5)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩、及びイミペネムを有効成分として含有することを特徴とする薬剤。

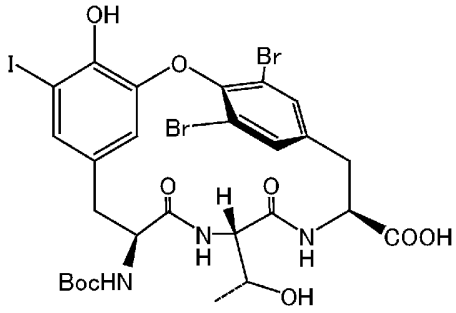
[化18]



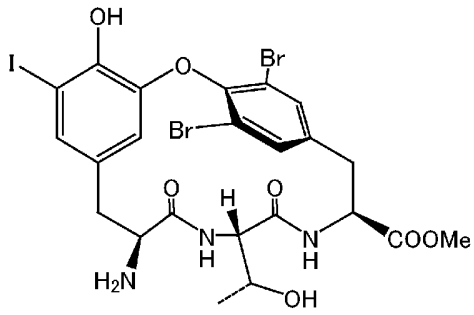
(1)



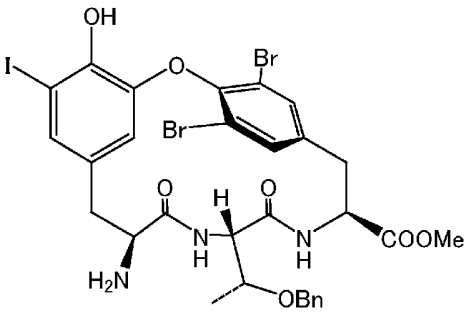
(2)



(3)



(4)

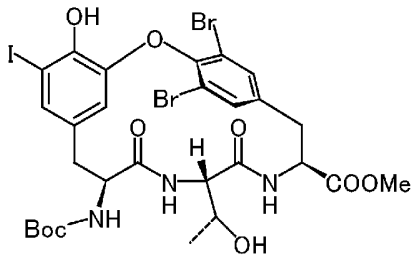


(5)

[21] 細菌の増殖を阻害する薬剤であって、

下式(12)に表される化合物又はその薬理学的に許容される塩、及びイミペネムを有効成分として含有することを特徴とする薬剤。

[化19]

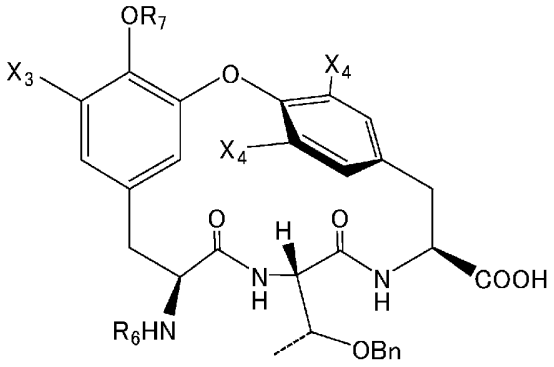


(12)

[22] 細菌の増殖を阻害する薬剤であって、

下記の一般式(II)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩、及びイミペネムを有効成分として含有することを特徴とする薬剤。

[化20]



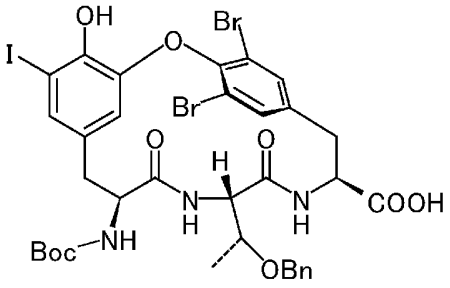
(II)

(式(II)中、R_6は水素原子、Boc基、または、Cbz基であり、R_7は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_3及びX_4はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。)

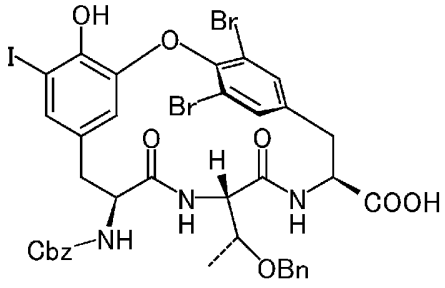
[23] 細菌の増殖を阻害する薬剤であって、

下式(9)～(11)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩、及びイミペネムを有効成分として含有することを特徴とする薬剤。

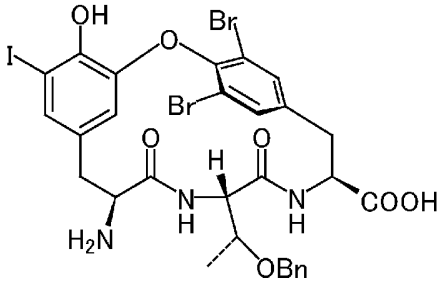
[化21]



(9)



(10)

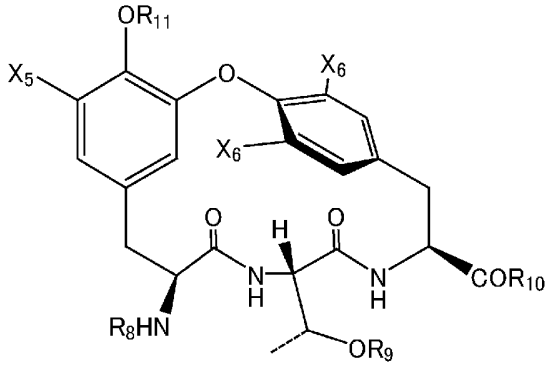


(11)

[24] 前記細菌がMRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)であることを特徴とする請求項19～23のいずれかに記載の薬剤。

[25] 細菌の感染または増殖に起因する疾患を改善する医薬組成物であって、下記の一般式(III)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩、及びイミペネムを有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

[化22]



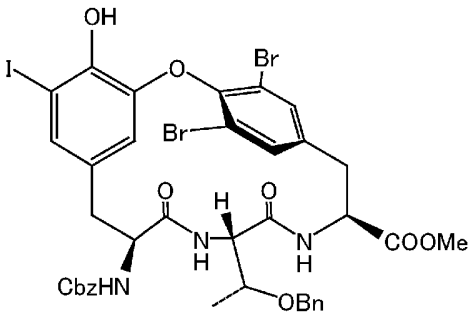
(III)

(式(III)中、R_8は水素原子、アミド基、Boc基、Cbz基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_9は水素原子、ベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{10}は水素原子、-O

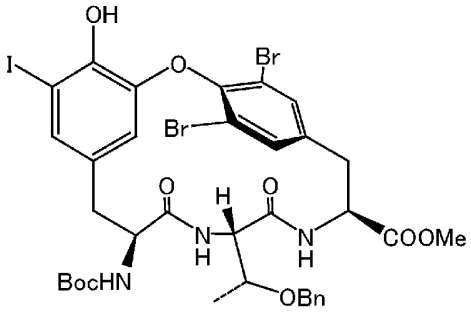
R_{12}基(R_{12}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{11}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_5及びX_6はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。但し、R_9が水素原子であるときはR_8は水素原子又はBoc基である。)

[26] 細菌の感染または増殖に起因する疾患を改善する医薬組成物であって、下式(1)～(5)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩及びイミペネムを有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

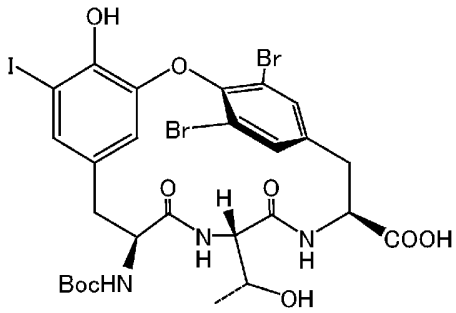
[化23]



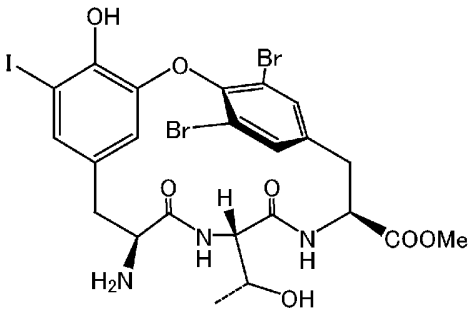
(1)



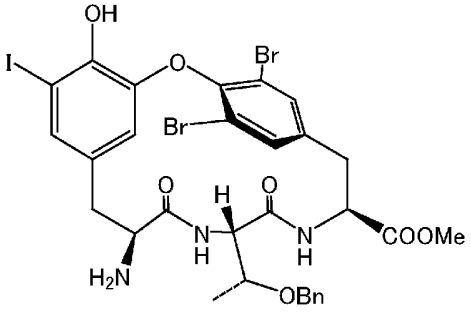
(2)



(3)



(4)

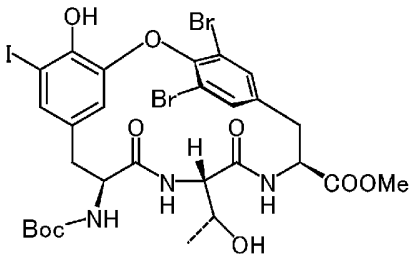


(5)

[27] 細菌の感染または増殖に起因する疾患を改善する医薬組成物であって、下式(12)に表される化合物又はその薬理学的に許容される塩及びイミペネムを有効成分とし

て含有することを特徴とする医薬組成物。

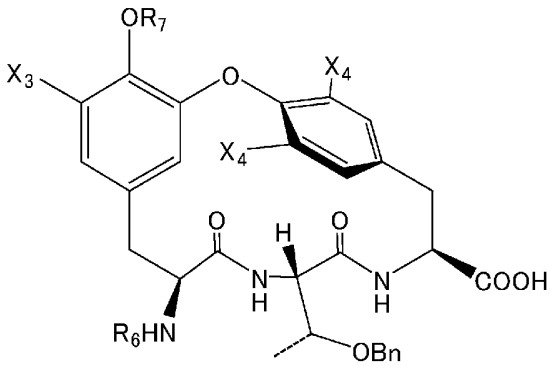
[化24]



(12)

[28] 細菌の感染または増殖に起因する疾患を改善する医薬組成物であって、下記の一般式(II)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩、及びイミペネムを有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

[化25]

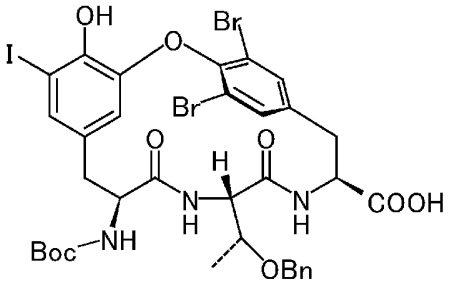


(II)

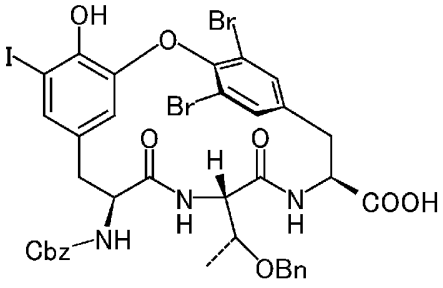
(式(II)中、R_6は水素原子、Boc基、または、Cbz基であり、R_7は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_3及びX_4はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。)

[29] 細菌の感染または増殖に起因する疾患を改善する医薬組成物であって、下式(9)～(11)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩及びイミペネムを有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

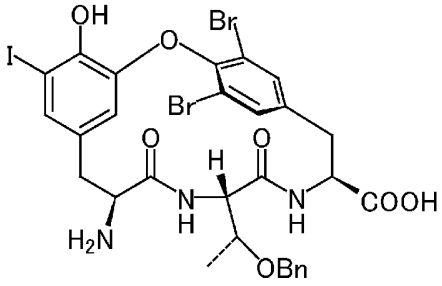
[化26]



(9)



(10)



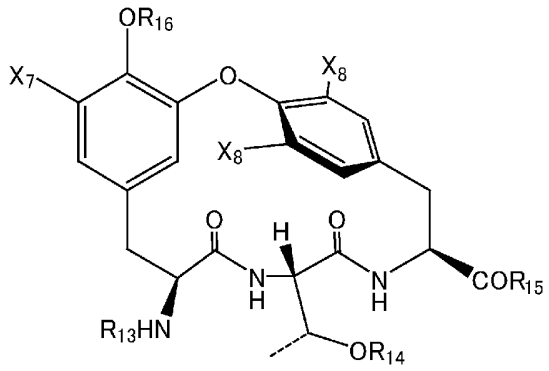
(11)

[30] 前記細菌がMRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)であることを特徴とする請求項25～29のいずれかに記載の医薬組成物。

[31] 前記疾患が、脳炎、肺炎、敗血症、腹膜炎、腸炎、骨髄炎、胆管炎、皮膚化膿症、褥瘡感染、並びに、MRSAが産生する毒素による食中毒及びトキシックショック症候群から選ばれる一つまたは複数の疾患であることを特徴とする請求項30に記載の医薬組成物。

[32] コレステロールの増加に起因する疾患を改善する医薬組成物であって、下記の一般式(IV)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

[化27]

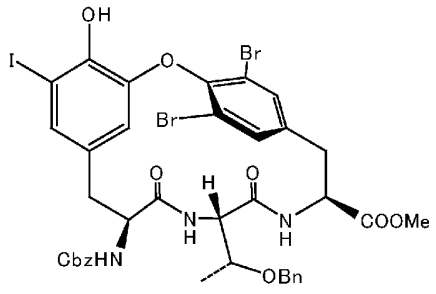


(IV)

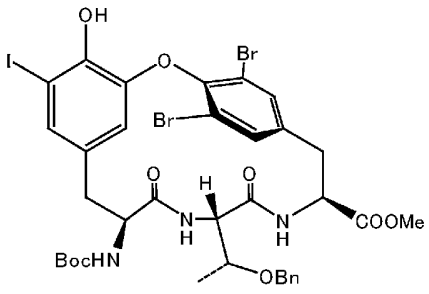
(式(IV)中、R_{13}はアミド基、Boc基、Cbz基、Fmoc基、BocNH(CH_2)$_5$CO−基、BocNHCH($CH_2C_6H_5$)CO−基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{14}はベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{15}は−OR_{17}基(R_{17}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{16}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_7及びX_8はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。)

[33] コレステロールの増加に起因する疾患を改善する医薬組成物であって、下式(1)又は下式(2)に表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

[化28]



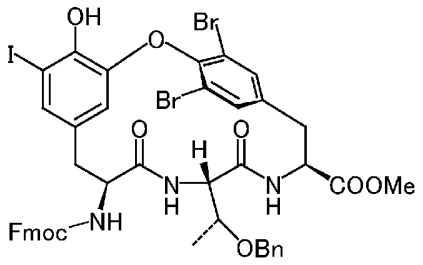
(1)



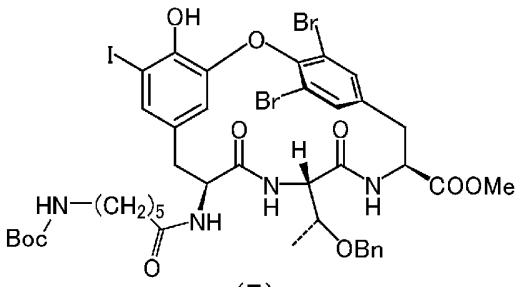
(2)

[34] コレステロールの増加に起因する疾患を改善する医薬組成物であって、下式(6)〜(8)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

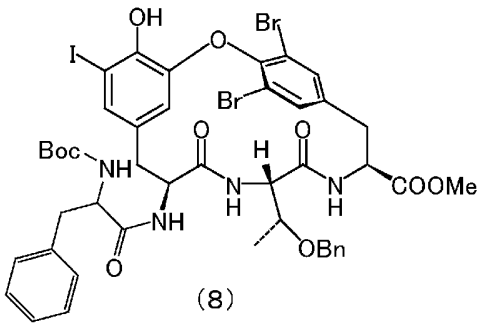
[化29]



(6)



(7)

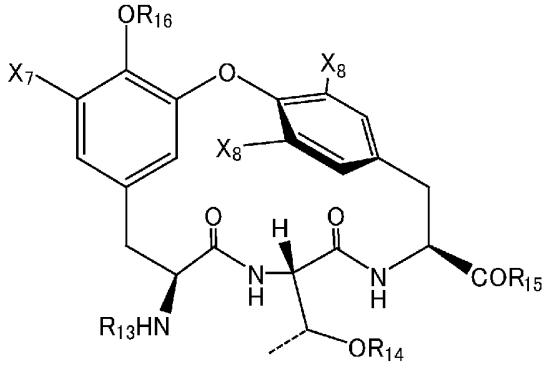


(8)

[35] 前記疾患が、動脈硬化、高脂血症、及び冠動脈疾患からなる群から選ばれる一つまたは複数の疾患であることを特徴とする請求項32～34のいずれかに記載の医薬組成物。

[36] コレステリルエステルの細胞内蓄積に起因する疾患を改善する医薬組成物であって、下記の一般式(IV)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

[化30]



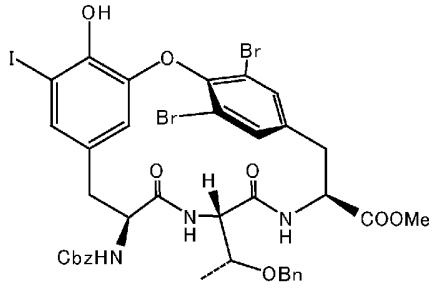
(IV)

(式(IV)中、R_{13}はアミド基、Boc基、Cbz基、Fmoc基、BocNH$(CH_2)_5$CO−基、BocNHCH$(CH_2C_6H_5)$CO−基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{14}はベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状

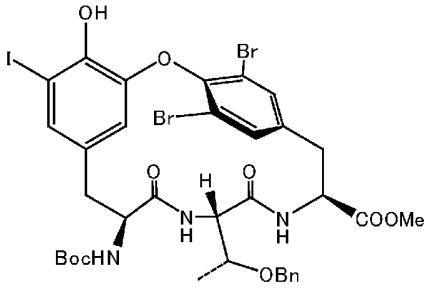
のアルキル基であり、R_{15}は-OR_{17}基(R_{17}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{16}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_7及びX_8はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。)

[37] コレステリルエステルの細胞内蓄積に起因する疾患を改善する医薬組成物であって、下式(1)又は下式(2)に表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

[化31]



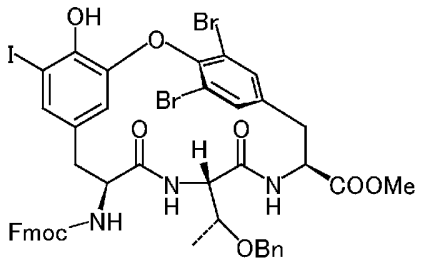
(1)



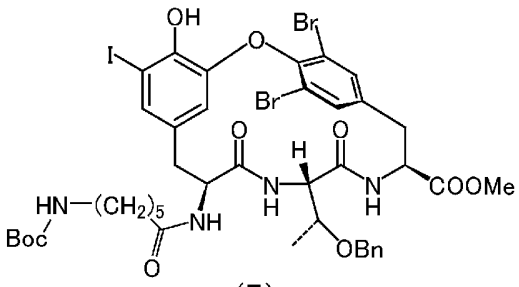
(2)

[38] コレステリルエステルの細胞内蓄積に起因する疾患を改善する医薬組成物であって、下式(6)～(8)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

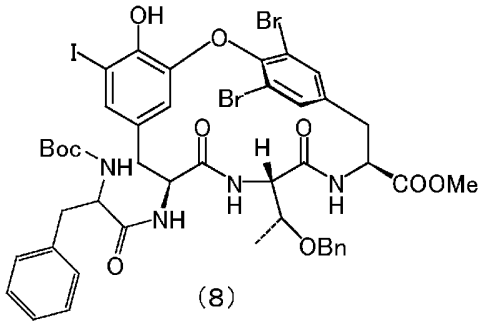
[化32]



(6)



(7)



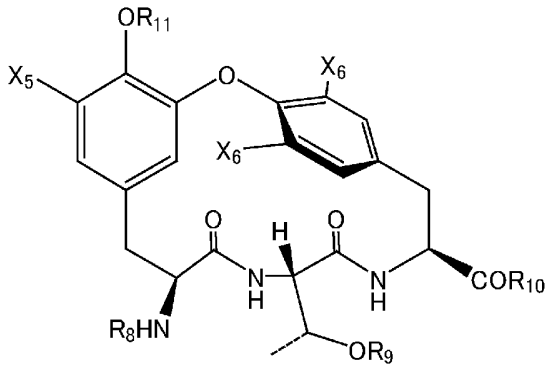
(8)

[39] 前記疾患が、wolman病又はコレステリルエステル蓄積症であることを特徴とする請求項36～38のいずれかに記載の医薬組成物。

[40] 下記の一般式(III)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩の活性を増強する環状イソジチロシン誘導体活性増強剤であって、

イミペネムを有効成分として含有する環状イソジチロシン誘導体活性増強剤。

[化33]



(III)

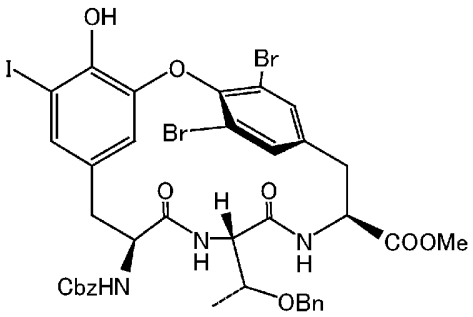
(式(III)中、R_8は水素原子、アミド基、Boc基、Cbz基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_9は水素原子、ベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{10}は水素原子、-OR_{12}基(R_{12}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基

であり、R_{11}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_5及びX_6はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。但し、R_9が水素原子であるときはR_8は水素原子又はBoc基である。)

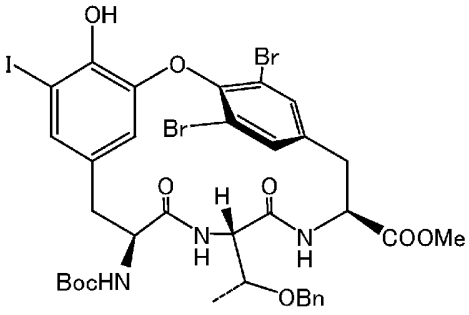
[41] 下式(1)～(5)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩の活性を増強する環状イソジチロシン誘導体活性増強剤であって、

イミペネムを有効成分として含有する環状イソジチロシン誘導体活性増強剤。

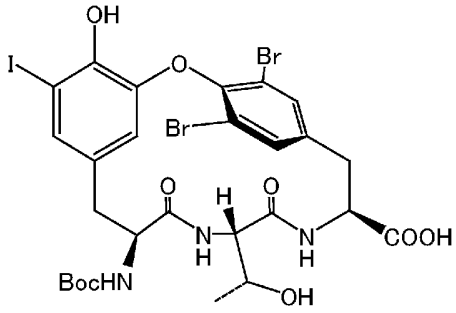
[化34]



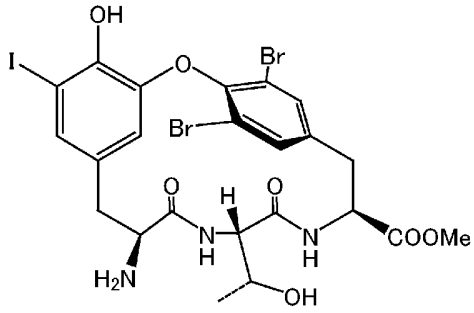
(1)



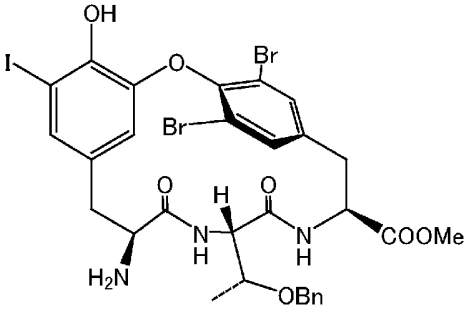
(2)



(3)



(4)

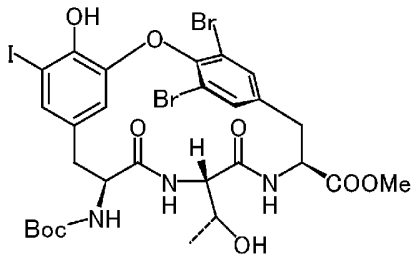


(5)

[42] 下式(12)に表される化合物又はその薬理学的に許容される塩の活性を増強する環状イソジチロシン誘導体活性増強剤であって、

イミペネムを有効成分として含有する環状イソジチロシン誘導体活性増強剤。

[化35]

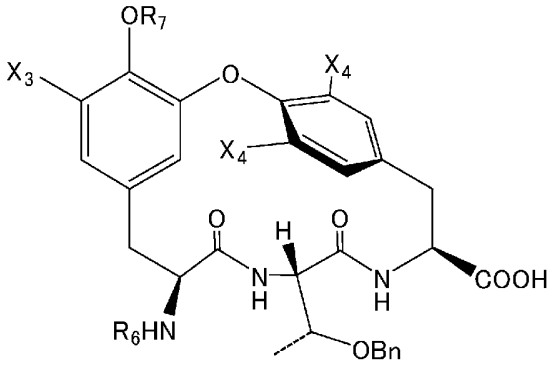


(12)

[43] 下記の一般式(II)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩の活性を増強する環状イソジチロシン誘導体活性増強剤であって、

イミペネムを有効成分として含有する環状イソジチロシン誘導体活性増強剤。

[化36]



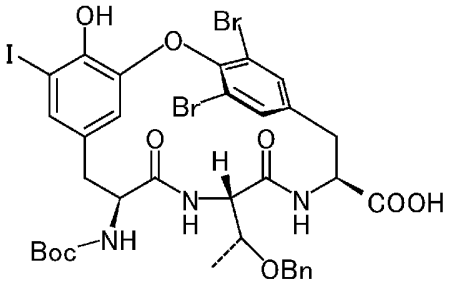
(II)

(式(II)中、R_6は水素原子、Boc基、または、Cbz基であり、R_7は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_3及びX_4はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。)

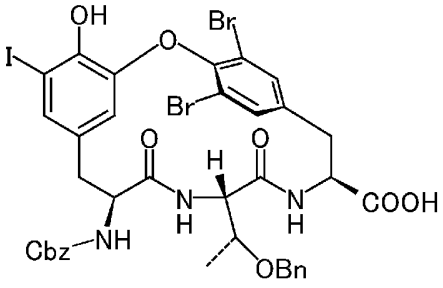
[44] 下式(9)～(11)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩の活性を増強する環状イソジチロシン誘導体活性増強剤であって、

イミペネムを有効成分として含有する環状イソジチロシン誘導体活性増強剤。

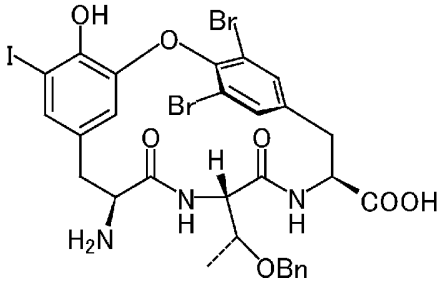
[化37]



(9)



(10)



(11)

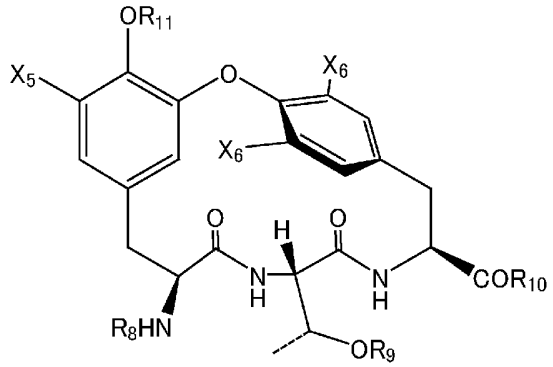
[45] 前記活性が抗菌活性であることを特徴とする請求項40～44のいずれかに記載の環状イソジチロシン誘導体活性増強剤。

[46] 前記抗菌活性が、MRSAに対する抗菌活性であることを特徴とする請求項45に記載の環状イソジチロシン誘導体活性増強剤。

[47] イミペネムの活性を増強するイミペネム活性増強方法であって、

前記イミペネムと協同させて、下記の一般式(III)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を作用させることを特徴とするイミペネム活性増強方法。

[化38]



(III)

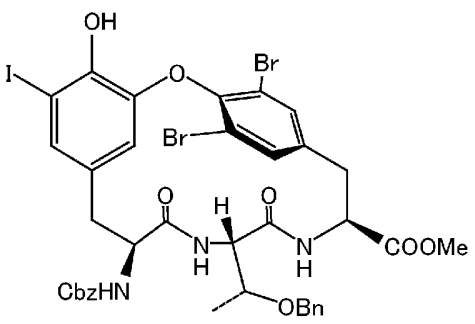
(式(III)中、R_8は水素原子、アミド基、Boc基、Cbz基、または、直鎖状あるいは分岐状

のアルキル基であり、R_9は水素原子、ベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{10}は水素原子、-OR_{12}基(R_{12}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{11}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_5及びX_6はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。但し、R_9が水素原子であるときはR_8は水素原子又はBoc基である。)

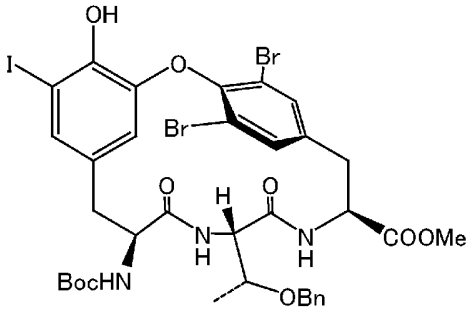
[48] イミペネムの活性を増強するイミペネム活性増強方法であって、

前記イミペネムと協同させて、下式(1)～(5)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を作用させることを特徴とするイミペネム活性増強方法。

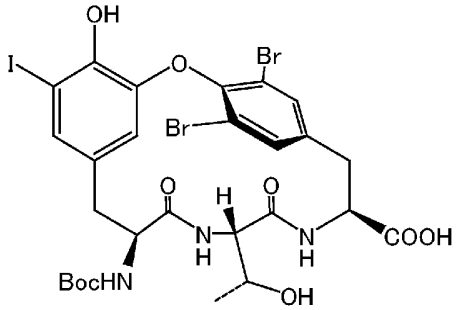
[化39]



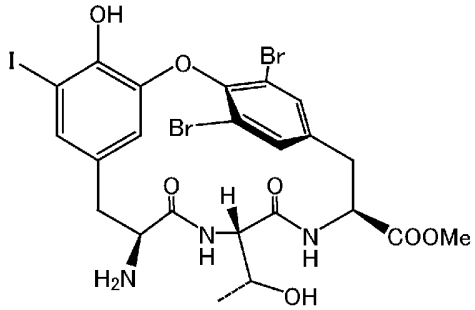
(1)



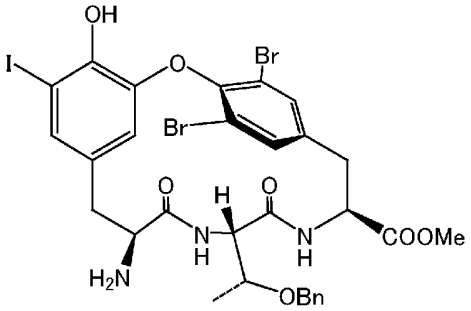
(2)



(3)



(4)

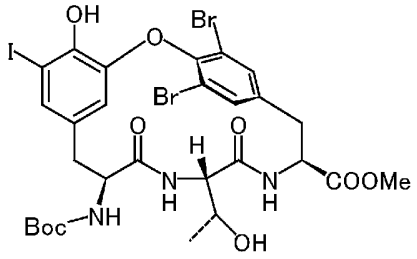


(5)

[49] イミペネムの活性を増強するイミペネム活性増強方法であって、

前記イミペネムと協同させて、下式(12)に表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を作用させることを特徴とするイミペネム活性増強方法。

[化40]

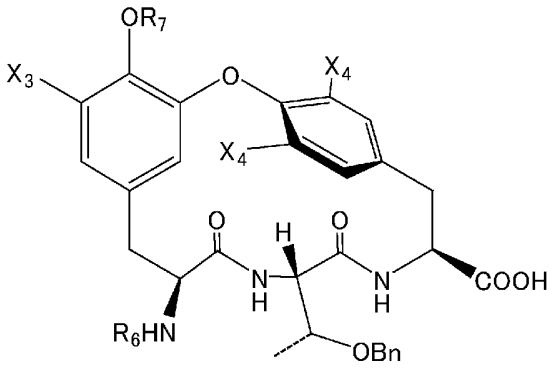


(12)

[50] イミペネムの活性を増強するイミペネム活性増強方法であって、

前記イミペネムと協同させて、下記の一般式(II)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を作用させることを特徴とするイミペネム活性増強方法。

[化41]



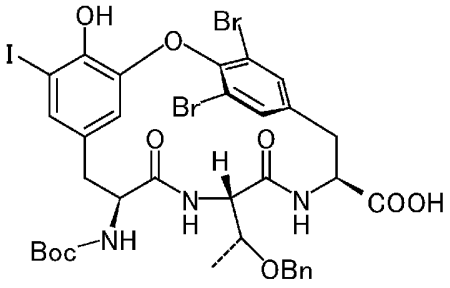
(II)

(式(II)中、R_6は水素原子、Boc基、または、Cbz基であり、R_7は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_3及びX_4はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。)

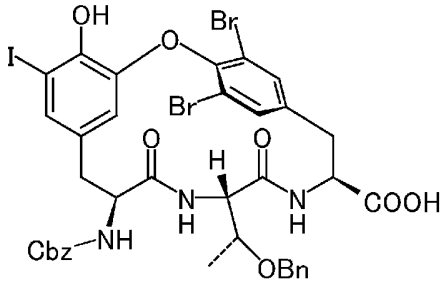
[51] イミペネムの活性を増強するイミペネム活性増強方法であって、

前記イミペネムと協同させて、下式(9)～(11)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を作用させることを特徴とするイミペネム活性増強方法。

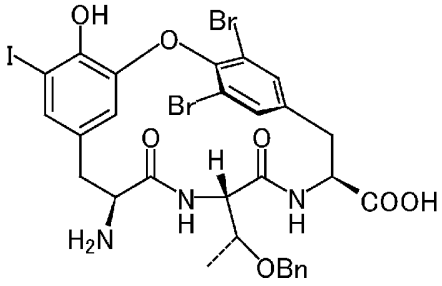
[化42]



(9)



(10)



(11)

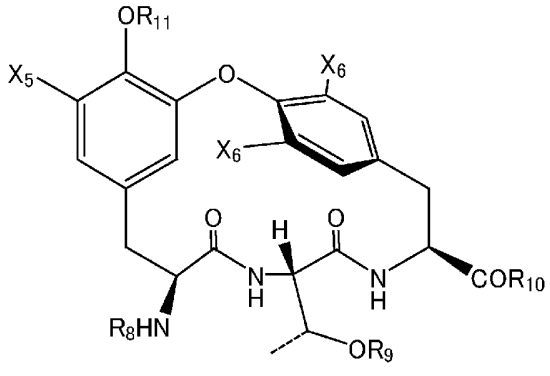
[52] 前記イミペネムの活性が抗菌活性であることを特徴とする請求項47～51のいずれかに記載のイミペネム活性増強方法。

[53] 前記抗菌活性がMRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)に対する抗菌活性であることを特徴とする請求項52に記載のイミペネム活性増強方法。

[54] 下記の一般式(III)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩の活性を増強する環状イソジチロシン誘導体活性増強方法であって、

前記環状イソジチロシン誘導体と協同させてイミペネムを作用させることを特徴とする環状イソジチロシン誘導体活性増強方法。

[化43]



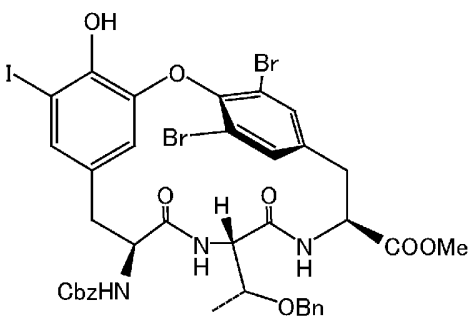
(III)

(式(III)中、R_8は水素原子、アミド基、Boc基、Cbz基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_9は水素原子、ベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{10}は水素原子、-OR_{12}基(R_{12}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{11}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_5及びX_6はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。但し、R_9が水素原子であるときはR_8は水素原子又はBoc基である。)

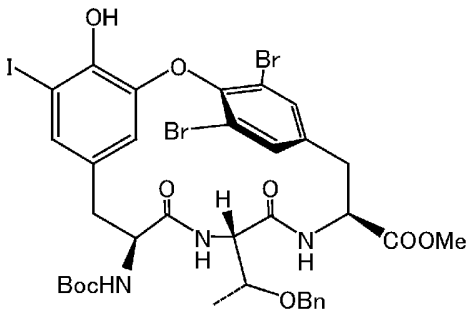
[55] 下式(1)～(5)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩の活性を増強する環状イソジチロシン誘導体活性増強方法であって、

前記環状イソジチロシン誘導体と協同させてイミペネムを作用させることを特徴とする環状イソジチロシン誘導体活性増強方法。

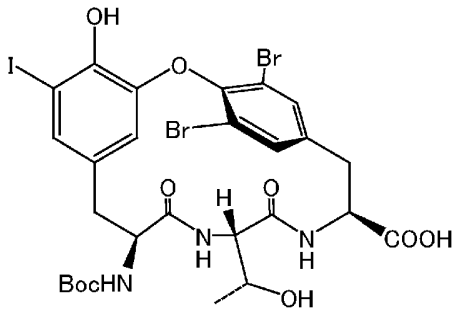
[化44]



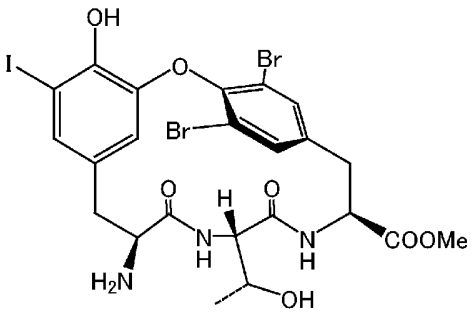
(1)



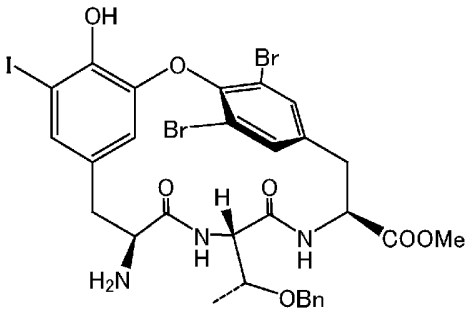
(2)



(3)



(4)

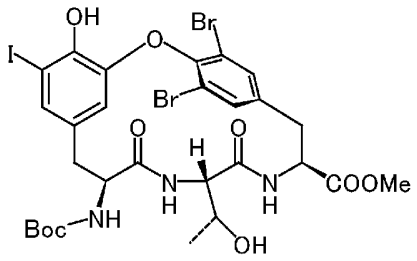


(5)

[56] 下式(12)に表される化合物又はその薬理学的に許容される塩の活性を増強する環状イソジチロシン誘導体活性増強方法であって、

前記環状イソジチロシン誘導体と協同させてイミペネムを作用させることを特徴とする環状イソジチロシン誘導体活性増強方法。

[化45]

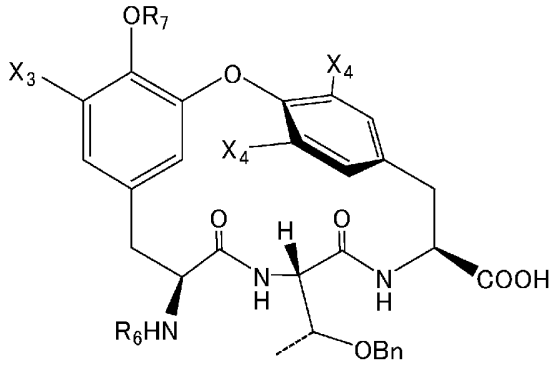


(12)

[57] 下記の一般式(II)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩の活性を増強する環状イソジチロシン誘導体活性増強方法であって、

前記環状イソジチロシン誘導体と協同させてイミペネムを作用させることを特徴とする環状イソジチロシン誘導体活性増強方法。

[化46]



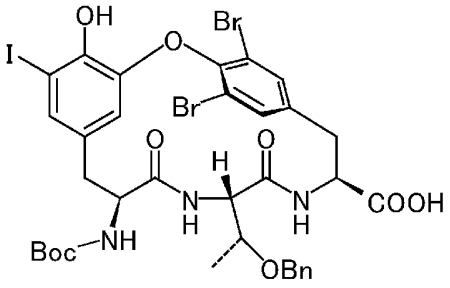
(II)

(式(II)中、R_6は水素原子、Boc基、または、Cbz基であり、R_7は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_3及びX_4はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。)

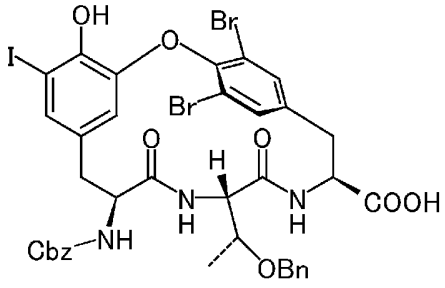
[58] 下式(9)～(11)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩の活性を増強する環状イソジチロシン誘導体活性増強方法であって、

前記環状イソジチロシン誘導体と協同させてイミペネムを作用させることを特徴とする環状イソジチロシン誘導体活性増強方法。

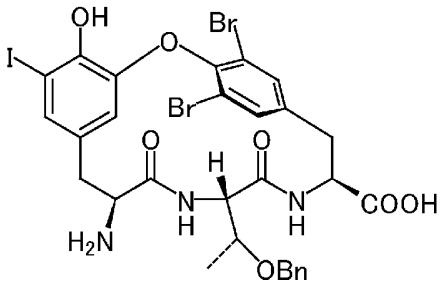
[化47]



(9)



(10)



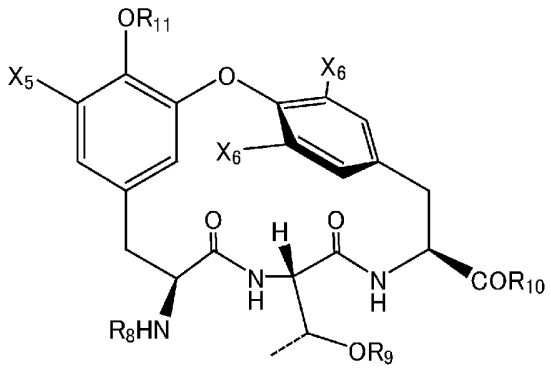
(11)

[59] 前記活性が抗菌活性であることを特徴とする請求項54～58のいずれかに記載の環状イソジチロシン誘導体活性増強方法。

[60] 前記抗菌活性が、MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)に対する抗菌活性であることを特徴とする請求項59に記載の環状イソジチロシン誘導体活性増強方法。

[61] 下記の一般式(III)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩、及びイミペネムを協同して作用させる細菌の増殖阻害方法。

[化48]



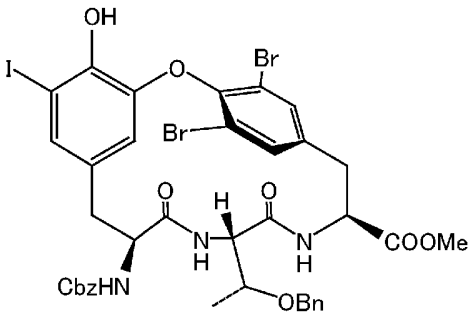
(III)

(式(III)中、R_8は水素原子、アミド基、Boc基、Cbz基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_9は水素原子、ベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベ

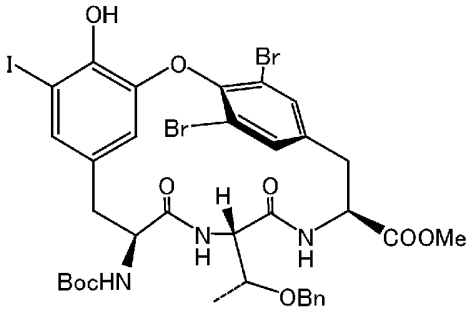
ンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{10}は水素原子、-OR_{12}基(R_{12}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{11}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_5及びX_6はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。但し、R_9が水素原子であるときはR_8は水素原子又はBoc基である。)

[62] 下式(1)～(5)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩及びイミペネムを協同して作用させる細菌の増殖阻害方法。

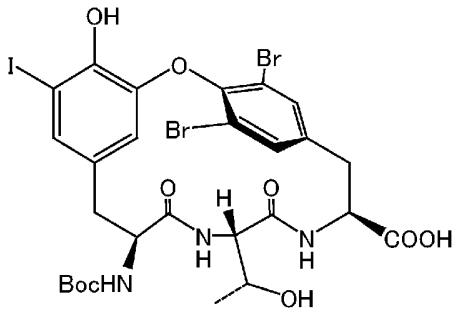
[化49]



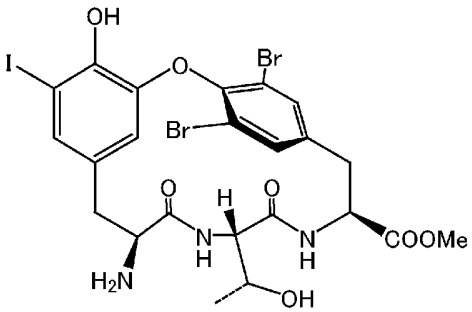
(1)



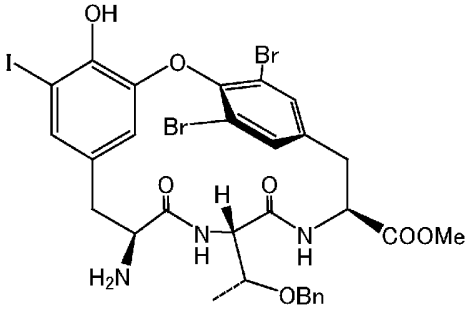
(2)



(3)



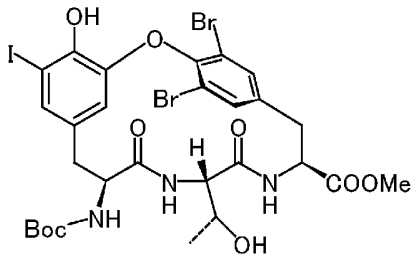
(4)



(5)

[63] 下式(12)に表される化合物又はその薬理学的に許容される塩及びイミペネムを協同して作用させる細菌の増殖阻害方法。

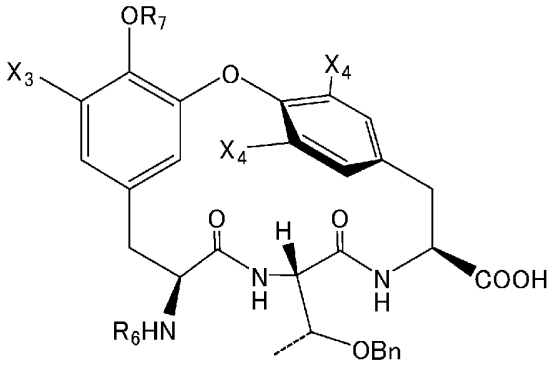
[化50]



(12)

[64] 下記の一般式(II)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩、及びイミペネムを協同して作用させる細菌の増殖阻害方法。

[化51]

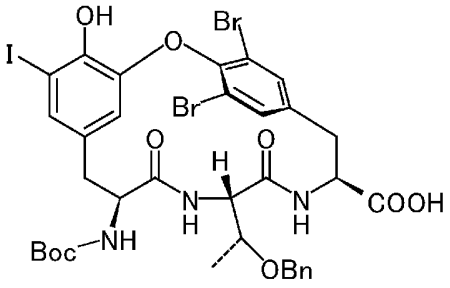


(II)

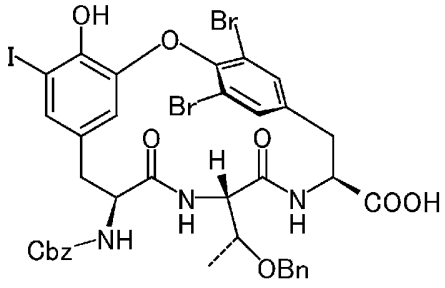
(式(II)中、R_6は水素原子、Boc基、または、Cbz基であり、R_7は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_3及びX_4はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。)

[65] 下式(9)～(11)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩及びイミペネムを協同して作用させる細菌の増殖阻害方法。

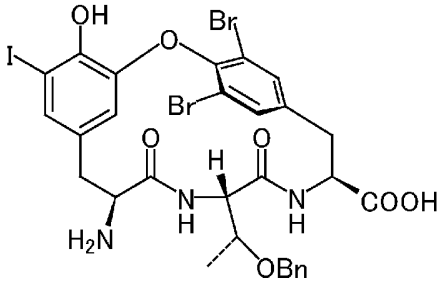
[化52]



(9)



(10)

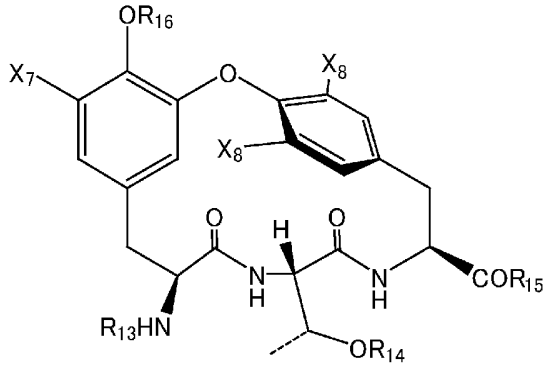


(11)

[66] 前記細菌がMRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)であることを特徴とする請求項61～65のいずれかに記載の細菌の増殖阻害方法。

[67] マクロファージに下記の一般式(IV)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を投与するコレステロール産生抑制方法。

[化53]



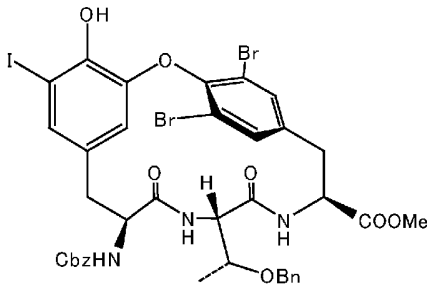
(IV)

(式(IV)中、R_{13}はアミド基、Boc基、Cbz基、Fmoc基、BocNH(CH_2)$_5$CO-基、BocNHCH($CH_2C_6H_5$)CO-基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{14}はベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{15}は-OR_{17}基(R_{17}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、ま

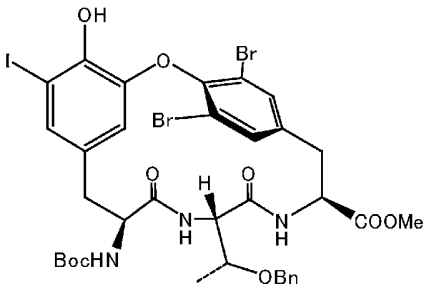
たは芳香環)、または、アミド基であり、R_{16}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_7及びX_8はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。)

[68] マクロファージに下式(1)又は下式(2)に表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を投与するコレステロール産生抑制方法。

[化54]



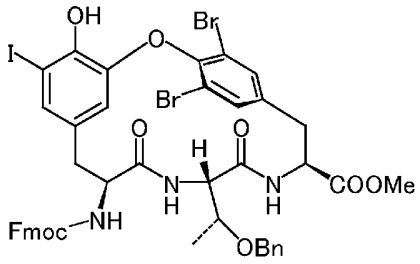
(1)



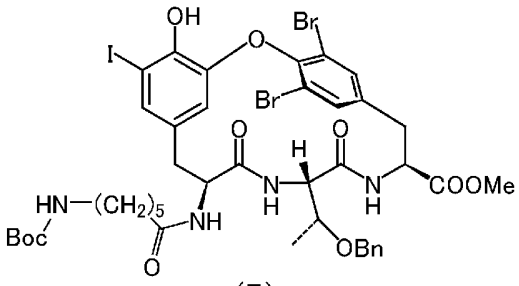
(2)

[69] マクロファージに下式(6)～(8)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を投与するコレステロール産生抑制方法。

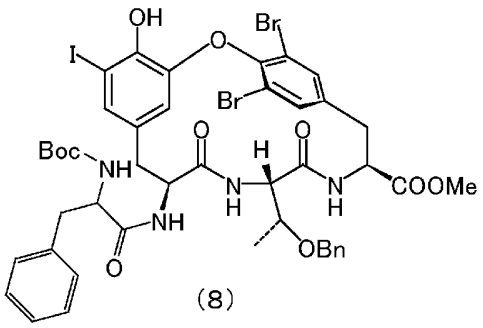
[化55]



(6)



(7)

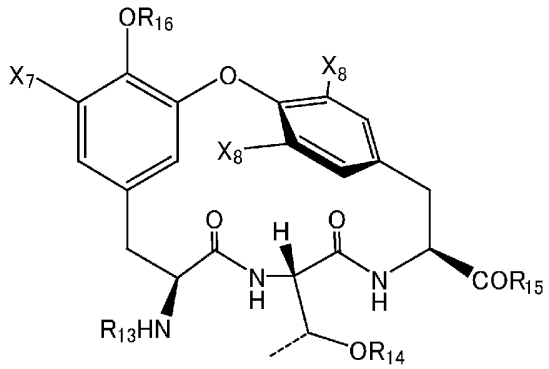


(8)

[70] マクロファージに下記の一般式(IV)で表される化合物又はその薬理学的に許容さ

れる塩を投与するコレステリルエステル生成阻害方法。

[化56]

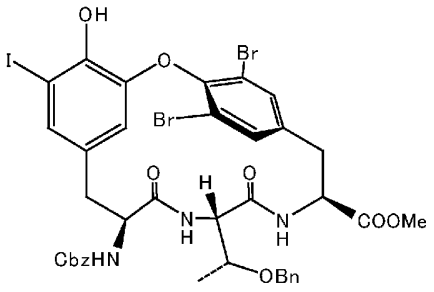


(IV)

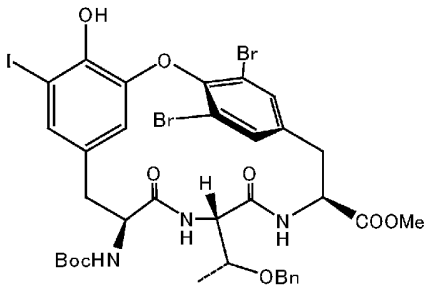
(式(IV)中、R_{13}はアミド基、Boc基、Cbz基、Fmoc基、BocNH(CH_2)$_5$CO−基、BocNHCH($CH_2C_6H_5$)CO−基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{14}はベンゾイル基、ベンジルあるいは修飾されたベンジル基、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、R_{15}は−OR_{17}基(R_{17}は直鎖状あるいは分岐状のアルキル基、または芳香環)、または、アミド基であり、R_{16}は水素原子、または、直鎖状あるいは分岐状のアルキル基であり、X_7及びX_8はハロゲン原子であって、互いに同一であっても異なっていてもよい。)

[71] マクロファージに下式(1)又は下式(2)に表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を投与するコレステリルエステル生成阻害方法。

[化57]



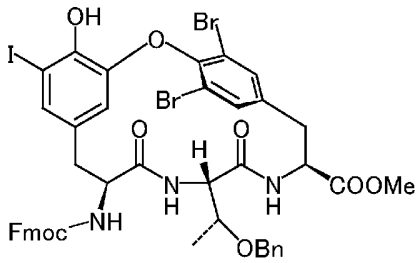
(1)



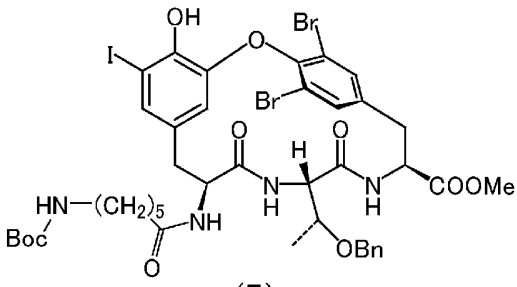
(2)

[72] マクロファージに下式(6)～(8)のいずれかに表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を投与するコレステリルエステル生成阻害方法。

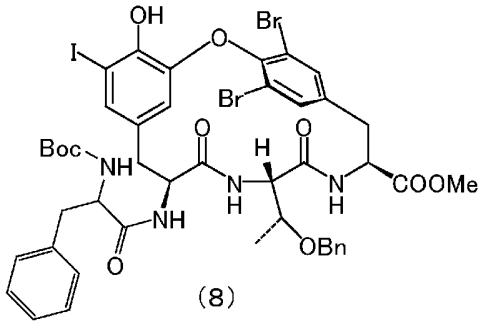
[化58]



(6)



(7)



(8)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/018182

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07K5/065 (2006.01), *A61K31/407* (2006.01), *A61K38/00* (2006.01), *A61P3/06* (2006.01), *A61P31/04* (2006.01), *A61P43/00* (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K5/065 (2006.01), *A61K31/407* (2006.01), *A61K38/00* (2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA(STN), REGISTRY(STN), WPIDS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 1-168698 A (Takara Shuzo Kabushiki Kaisha), 04 July, 1989 (04.07.89), Full text (Family: none)	1-46
A	Ito, Miyuki; Yamanaka, Maki; Kutsumura, Noriki; Nishiyama, Shigeru, Total synthesis of eurypamides, marine cyclic-isodityrosines from the Palauan sponge Microciona eurypa, Tetrahedron (2004), 60(26), 5623-5634	1-46

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 October, 2005 (17.10.05)	01 November, 2005 (01.11.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/018182

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 47-72
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 47 to 72 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee..

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT／JP2005／018182

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.[7] *C07K5/065* (2006.01), *A61K31/407* (2006.01), *A61K38/00* (2006.01), *A61P3/06* (2006.01), *A61P31/04* (2006.01), *A61P43/00* (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.[7] C07K5/065 (2006.01), A61K31/407 (2006.01), A61K38/00 (2006.01)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	JP 1－168698 A（寶酒造株式会社）1989.07.04，文献全体（ファミリーなし）	1－46
A	Ito, Miyuki; Yamanaka, Maki; Kutsumura, Noriki; Nishiyama, Shigeru, Total synthesis of eurypamides, marine cyclic-isodityrosines from the Palauan sponge Microciona eurypa, Tetrahedron (2004), 60(26), 5623-5634	1－46

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊ 引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
17. 10. 2005	01. 11. 2005

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ISA／JP）
郵便番号100－8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員） 4B 8615
内藤 伸一
電話番号 03－3581－1101 内線 3448

国際調査報告

国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２００５／０１８１８２

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1．☑ 請求の範囲４７－７２ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲４７－７２の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。